ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1974 N° 91

LA PLAQUE MOTRICE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
Diplôme d'Etat

présentée et soutenue publiquement en 1974
devant l'Université Paul-Sabatier

PAR

VIDAL Pierre
né le 27 Février 1948 à Naucelle (Aveyron)

Membres du Jury :

Président M. GUILHEM, Prof. à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse
Assesseurs M. VAN HAVERBEKE, Prof. à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse
M. CABANIE, Prof. à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

IMPRIMERIE MODERNE
22, rue Sainte-Ursule
TOULOUSE
1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549604_0064

LA PLAQUE MOTRICE

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1974 N° 91

LA PLAQUE MOTRICE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
Diplôme d'Etat

présentée et soutenue publiquement en 1974
devant l'Université Paul-Sabatier

PAR

VIDAL Pierre

né le 27 Février 1948 à Naucelle (Aveyron)

Membres du Jury :

Président M. GUILHEM, Prof. à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

Assesseurs M. VAN HAVERBEKE, Prof. à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse
M. CABANIÉ, Prof. à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

IMPRIMERIE MODERNE
22, rue Sainte-Ursule
TOULOUSE
1974

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

DIRECTEUR . . . . . MM. LAUTIE
DIRECTEURS HONORAIRES . . . . . PONS, DARRASPEN, FLORIO
PROFESSEUR HONORAIRE . . . . . LOMBARD

PERSONNEL ENSEIGNANT

Chaire de Pharmacie et Toxicologie.
Professeur titulaire..... M. **Godfrain**
Maître-Assistant agrégé..... Mme **Burgat-Sacaze**
Pharmacie et Toxicologie

Chaire de Physique et Chimie Biologiques et Médicales.
Professeur titulaire..... M. **Rico**
Maître-Assistant. . . .. M. **Braun**
Physique biologique et médicale
Chimie biologique et médicale

Chaire d'Anatomie des Animaux domestiques.
Professeur titulaire..... M. **Pavaux**
Anatomie descriptive - Extérieur
Anatomie appliquée - Tératologie

Chaire de Physiologie et Thérapeutique.
Professeur titulaire..... MM. **Ruckebusch**
Maître de Conférences, non
Chef de Service..... **Fargeas**
Maître-Assistant. . . .. **Toutain**
Physiologie - Thérapeutique et Pharmacodynamie

Chaire d'Histologie - Anatomie Pathologique.
Professeur titulaire..... MM. **Van Haverbeke**
Professeur sans Chaire..... **Cabanié**
Maître-Assistant. . . .. **Magnol**
Histologie - Embryologie - Anatomie Pathologique

Chaire d'Hygiène et Industrie des Aliments d'origine animale.
Professeur titulaire..... MM. **Labie**
Maître-Assistant. . . .. **Eeckhoutte**
Maître-Assistant. . . .. Mme **Benard**
Hygiène, Inspection, Contrôle et Technologie des Denrées alimentaires d'origine animale

Chaire de Parasitologie et Maladies Parasitaires.
Professeur titulaire..... MM. **Brizard**
Maître de Conférences, non
Chef de Service..... **Dorchies**
Zoologie appliquée - Parasitologie externe
Parasitologie interne - Clinique

Chaire de Séméiologie et Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores.
Professeur titulaire..... MM. **Florio**
Professeur sans Chaire..... **Lescure**
Maître-Assistant. . . .. **Guelfi**
Séméiologie et Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores
Législation Vétérinaire et Déontologie - Clinique

Chaire de Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour.
Professeur titulaire..... MM. **Tournut**
Professeur sans Chaire..... **Espinasse**
Maître-Assistant. . . .. **Bézille**
Séméiologie et Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour - Clinique
Clinique ambulatoire

Chaire de Pathologie Chirurgicale.
Professeur titulaire..... MM. **Cazieux**
Maître-Assistant. . . .. **Dickelé**
Maître-Assistant. . . .. **Genevois**
Propédeutique et Séméiologie Chirurgicale
Technique Chirurgicale - Pathologie Chirurgicale

Chaire de Pathologie de la Reproduction.
Professeur titulaire..... MM. **Berthelon**
Professeur sans Chaire..... **Royal**
Maître-Assistant. . . .. **Tainturier**
Séméiologie et Propédeutique
Pathologie de la Reproduction - Obstétrique - Clinique

Chaire de Maladies Contagieuses - Zoonoses Législation Sanitaire.
Professeur titulaire..... MM. **Saurat**
Maître de Conférences, non
Chef de Service..... **Chantal**
Maître-Assistant. . . .. M. **Ganière**
Maladies Contagieuses - Zoonoses
Législation Sanitaire

Chaire de Pathologie générale - Microbiologie Immunologie.
Professeur titulaire..... MM. **Lautié**
Maître-Assistant. . . .. **Meignier**
Microbiologie - Immunologie - Pathologie générale

Chaire de Zootechnie et Economie Rurale.
Professeur titulaire..... MM. **Queinnec**
Maître-Assistant. . . .. **Darre**
Ethnologie - Génétique appliquée - Hygiène générale
Zootechnie - Elevage
Economie générale et des Productions animales

Chaire d'Alimentation.
Professeur titulaire..... MM. **Faliu**
Professeur sans chaire..... **Griess**
Maître-Assistant. . . .. **Paragon**
Botanique appliquée et Bromatologie
Agronomie - Alimentation

COURS COMPLEMENTAIRES — CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Antibiothérapie des Maladies infectieuses . . . . . MM. **Monnier**
Aspect médical des Zoonoses . . . . . **Armengaud**
Energétique . . . . . **Labouche**
Initiation à l'Informatique Biomédicale . . . . . **Fernet**
Agronomie . . . . . **Combret**
Métabolisme . . . . . **Raynaud**

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats : (Délibération de la Faculté en date du 10 mai 1841 et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924)

UNIV. LEIDEN BIBL.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA FEMME

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILHEM

de l'Université Paul-Sabatier.

Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de notre Jury de Thèse.
Hommages respectueux.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR VAN HAVERBEKE

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Qui nous a accueilli dans son Service.

Qu'il veuille trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR CABANIÉ

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Qui nous réserva un accueil bienveillant, proposa notre sujet de thèse et nous guida dans l'élaboration de ce travail.

Nous lui exprimons ici nos profonds remerciements.

A TOUS NOS MAITRES

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

En témoignage de notre reconnaissance.

PLAN

Introduction.

Chapitre premier
L'UNITÉ MOTRICE.

A. La moelle épinière.

B. Les nerfs.

C. Les fibres musculaires.

I. *Etude générale.*

II. *Ultrastructure.*

1° Membranes - Système T.
2° Sarcoplasme.
3° Reticulum sarcoplasmique.
4° Formations nucléaires.
5° Chondriome.
6° Myofilaments.

III. *Hétérogénéité des fibres striées squelettiques.*

1° Classification.
2° Caractéristiques.

Chapitre deuxième :
JONCTION NEURO-MUSCULAIRE.

A. Méthodes de mise en évidence.

I. *Par les colorants du tissu nerveux.*

II. *Par les techniques histo-chimiques.*

1° Technique de Koëlle.
2° Processus technique.
3° Examen des préparations.

B. Etude.

I. *La plaque motrice: jonction neuro-musculaire typique.*

1° Structure histologique.
2° Ultrastructure.

II. *Variations dans la structure des jonctions neuro-musculaires.*

1° Variations en fonction de leur innervation.

2° Variations en fonction des trois types de fibres musculaires striées.

CHAPITRE TROISIÈME : APPARITION ET ÉVOLUTION DES PLAQUES MOTRICES.

A. FORMATION.

I. *Pendant la myogenèse.*

1° Rappels.

2° Observations.

3° Influence du neurone.

II. *Morphogenèse induite chez l'adulte.*

B. CROISSANCE.

C. DÉGÉNÉRESCENCE PROVOQUÉE.

I. *Dégénérescence de l'axone terminal.*

II. *Modifications ultrastructurales de la fibre musculaire.*

III. *Considérations chronologiques.*

D. RÉGÉNÉRESCENCE.

1° Régénérescence nerveuse.

2° Régénérescence globale.

CHAPITRE QUATRIÈME : COMPOSANTS FONCTIONNELS DE LA PLAQUE MOTRICE.

A. THÉORIE DE LA TRANSMISSION NEURO-MUSCULAIRE.

B. MÉDIATEUR CHIMIQUE.

1° Formation.

2° Libération.

3° Localisation intracellulaire.

4° Variations pendant la stimulation nerveuse.

C. Sites récepteurs.

1° Mise en évidence - Rôle.
2° Nature.
3° Répartition.

D. Destruction du médiateur - Les estérases.

1° Localisation de l'acétylcholinestérase.
2° Activité enzymatique.

Conclusion.

Planches.

Bibliographie.

INTRODUCTION

Le système musculaire est l'agent exécutif du système nerveux qui commande la vie de relation. Ces systèmes sont physiologiquement dépendants. Ils forment un ensemble qui se traduit macroscopiquement par l'imbrication des nerfs périphériques dans les masses musculaires. L'unité anatomique n'est pas évidente.

La mise en place histologique et l'étude des éléments constituant cette unité motrice permettront la mise en évidence de la jonction neuro-musculaire type: la plaque motrice.

Nous nous sommes efforcés de rassembler les données actuelles sur la jonction neuro-musculaire, d'en faire une synthèse en les reliant à quelques données biochimiques et physiologiques.

C'est ainsi que, dans une première partie, nous définirons l'unité motrice dont la plaque peut être considérée comme la charnière.

Dans une deuxième partie, nous réaliserons l'étude histologique de la jonction neuro-musculaire.

L'apparition et l'évolution des plaques motrices feront l'objet de notre troisième partie.

La quatrième enfin envisagera l'étude de leurs composants fonctionnels.

CHAPITRE PREMIER

L'UNITÉ MOTRICE

L'unité motrice est l'unité physiologique des contractions réflexes et volontaires des muscles striés squelettiques des Mammifères. Ce concept fut développé largement à la suite des travaux de SHERRINGTON et ses collaborateurs sur l'activité réflexe spinale.

Par définition elle comprend anatomiquement :

— le corps du neurone moteur de la corne ventrale de la moelle épinière;
— son prolongement à partir d'un cône d'émergence qui, de la racine ventrale, parcourt le système nerveux périphérique;
— les fibres musculaires innervées par cet axone.

A. LA MOELLE ÉPINIÈRE

Les cornes ventrales de la moelle épinière renferment plusieurs types de neurones que l'on peut différencier, dans un simple examen, grâce à la dimension de leur corps cellulaire.

Les plus petits ne présentent pas d'arrangement apparent et se trouvent diffus dans toute la corne. Ce sont les neurones moteurs de structure particulière qui sont observés dans les muscles squelettiques, les fuseaux musculaires, ou des neurones intermédiaires. Ceux-ci par des synapses sont des traits d'union entre d'autres cellules nerveuses. La synapse est créée par deux structures en contact, de telle sorte que l'influx de l'une excite une réponse de l'autre.

Les autres corps cellulaires, plus volumineux, sont groupés en colonnes bien délimitées s'étendant sur plusieurs segments de la moelle épinière. Sur des coupes

transversales sériées, ces cellules nerveuses forment des grappes arrondies. Elles correspondent aux fibres musculaires et sont motrices.

Il est d'ailleurs possible de déterminer la représentation de muscles ou groupes musculaires dans les colonnes, à différents niveaux de coupe [63].

Toute forme d'activité musculaire striée squelettique est commandée par ces neurones. Ils sont le lieu de convergence, pour des voies descendantes appartenant à des systèmes moteurs ou inhibiteurs élevés, et pour des liaisons sensitivo-motrices s'établissant à tous les niveaux de l'axe gris encéphalo-médullaire.

B. LES NERFS

Tous les prolongements axoniques des neurones moteurs sortent de la moelle épinière par la racine ventrale et se propagent jusqu'au muscle sans relai synaptique. Ils sont enveloppés d'éléments névrogliques et l'ensemble constitue autant de fibres nerveuses. Les nerfs du système nerveux cérébrospinal sont des faisceaux de fibres parallèles étroitement liées dans le tissu conjonctif constituant l'épinèvre et l'endonèvre.

La fibre nerveuse, dans sa partie centrale, est formée par le cylindraxe qui est le prolongement nerveux proprement dit. Celui-ci se limite par une membrane : l'axolemme. A sa surface, deux enveloppes, d'origine névroglique, jouent un rôle de remplissage et de soutien.

— Un manchon de myéline, principalement de nature lipidique, donne un aspect blanc brillant à la fibre. Son épaisseur varie d'une fibre à l'autre, mais représente en moyenne le tiers du diamètre du cylindraxe de la fibre fraîche.

Colorable en noir par l'acide osmique, ce manchon est interrompu à certains points appelés nœuds de Ranvier.

— La gaine de Schwann, ou neurilemme, est une suite de cellules avec très peu de cytoplasme autour du noyau. Certains auteurs l'ont présentée autrefois comme un syncytium.

Elle se trouve en contact avec les capillaires sanguins du conjonctif de l'endonèvre. Les cellules de Schwann pourraient intervenir dans les échanges ioniques aux nœuds de Ranvier et jouer un rôle nutritif.

Depuis les études (Eccles et Sherrington, 1930 [63]) des muscles et innervations musculaires de chats, dont le ganglion de la racine dorsale de la moelle épinière était retiré, entraînant la disparition des fibres nerveuses sensitives, il est indéniable que les nerfs moteurs renferment un grand nombre de fibres sensitives.

Il y a donc, dans la plupart des nerfs, une distribution bimodale du diamètre des fibres en rapport avec la grosseur des cellules nerveuses correspondantes.

Dans ces nerfs périphériques, les fibres motrices, dont le diamètre moyen varie de 6 à 20 microns [63], sont de différents types :

— Certaines, grosses et fortement myélinisées, sont destinées à innerver les fibres ordinaires du tissu musculaire squelettique.

— D'autres, petites et myélinisées également, correspondent aux fibres des fuseaux musculaires.

— Enfin, les plus fines, avec un mince manchon de myéline, sont les fibres motrices viscérales correspondant au système nerveux autonome.

Eccles et Sherrington ont décrit la ramification « accidentelle » des fibres nerveuses motrices, sur le parcours des nerfs moteurs de différents animaux. Elle a été le plus souvent observée dans la partie la plus distale du nerf.

Coërs et Woolf (1959) [63], après biopsie musculaire et coloration post-vitale au bleu de méthylène, ont trouvé la plus grande proportion de ramifications des axones dans les paquets de nerfs intramusculaires, c'est-à-dire après le point de pénétration du nerf dans le muscle.

Ces ramifications constituent l'arborisation terminale de la fibre nerveuse.

C. LES FIBRES MUSCULAIRES

La musculature striée, soit pratiquement la moitié du poids du corps des Mammifères, se présente sous forme de masses distinctes, reliées entre elles par une formation conjonctive : le perimysium qui individualise chaque muscle. Une section musculaire révèle que ces masses de volume variable sont découpées elles-mêmes par les lames conjonctives de l'endomysium. Celui-ci, plus lâche, sans cellules adipeuses et contenant peu de fibres de réticuline et de collagène, renferme les vaisseaux sanguins et les nerfs du muscle. Il délimite des loges de faisceaux primaires qui, groupés par quatre ou cinq, forment des faisceaux secondaires. Des faisceaux tertiaires peuvent même être observés.

I. Étude générale

La dilacération dans l'alcool à 60° de faisceaux montre qu'ils sont formés d'un grand nombre d'unités juxtaposées : les fibres ou cellules musculaires. Ce sont des éléments grossièrement cylindriques, de quelques millimètres à plusieurs centimètres de long, dont la partie terminale peut être effilée, arrondie, parfois aplatie. Sur une coupe transversale, ils présentent un aspect rond ou polygonal; les espaces observés entre eux ne sont que des artéfacts dus au procédé de préparation de la coupe.

Certaines fibres musculaires passent d'un faisceau à l'autre et peuvent s'étendre dans tout le muscle ou être attachées à des intersections tendineuses ou autres plus petites structures fibrineuses du muscle.

Chez les Mammifères, le diamètre des fibres musculaires varie spécifiquement de 10 à 100 microns [4]. Dans une espèce donnée, il y a une variation plus importante encore pour différents muscles. D'autre part, outre les différences de calibre des fibres de divers muscles d'un individu, il est fréquent d'apprécier des variations dans un même muscle chez plusieurs individus.

Inserrées dans les faisceaux de fibres, surtout près des insertions tendineuses, sont observées des structures allongées de quelques millimètres : les fuseaux musculaires. Formés d'un ensemble de fibres particulières de petit calibre, de capillaires et de nerfs, entourés d'une capsule conjonctive, ils constituent les récepteurs sensoriels du muscle.

II. Ultrastructure

L'examen à fort grossissement de coupes transversales et longitudinales montre la fibre musculaire striée squelettique comme une cellule plurinucléée avec les constituants cellulaires habituels, à savoir :

— la membrane plasmique — sarcolemme — doublée d'une membrane basale;

— un système tubulaire transverse — système T — ouvert sur le sarcolemme;

— le cytoplasme fondamental — sarcoplasme — riche en protéine spécifique : la myoglobine;

— un reticulum endoplasmique qui joue un grand rôle dans les mouvements ioniques cellulaires. Il est en rapport avec le système T au niveau de formations particulières : les triades;

— de nombreux noyaux périphériques.

D'autre part, la cellule musculaire renferme des éléments spécifiques : les myofibrilles, qui lui donnent sa spécialisation.

La microscopie électronique s'avère indispensable dans l'étude des structures de cette cellule.

1° *Membranes - Système T*

Le sarcolemme est la limite extérieure de la fibre. Son épaisseur moyenne est de 75 angströms. Les deux feuillets qui le forment sont séparés par un espace clair et le feuillet interne apparaît plus dense [61].

La membrane basale — ectolemme — protège le sarcolemme. Epaisse de 1 000 Å par endroits, elle peut ne pas apparaître à d'autres [52]. Dans tous les cas, elle est séparée du sarcolemme par une centaine d'angströms et ne le suit pas dans ses rides ou replis de surface. La membrane plasmique apparaît, en divers points, soulignée d'une rangée de microvésicules ou bourgeons d'invagination qui préfigureraient la formation des systèmes transversaux.

En effet, le sarcolemme de la fibre musculaire des Vertébrés se prolonge à l'intérieur sous forme de tubules. Ce système T intracellulaire est en communication avec le milieu extracellulaire et en contiguïté avec le reticulum endoplasmique. La conséquence de la rupture du système T par l'action du glycérol est une interruption du cycle physiologique excitation-contraction. Ceci souligne son rôle important dans le fonctionnement de la fibre musculaire squelettique.

2° *Sarcoplasme*

C'est le milieu fondamental de la cellule musculaire qui solidarise tous ses organites. Il renferme :

— en solution : sels, protéines et myoglobine, A.T.P., phosphagène;
— des agrégats de ribosomes, des lysosomes;
— des gouttelettes lipidiques;
— des grains de glycogène en grand nombre constituant la réserve d'énergie.

3° *Reticulum sarcoplasmique*

Le reticulum présente toujours un grand développement dans la fibre musculaire. Il encercle et sépare les myofibrilles sur lesquelles il est accolé. Il se compose d'un ensemble de tubules longitudinaux débouchant dans des culs-de-sac reliés en cavités irrégulières parallèles à la striation des fibrilles. Ces canaux, unissant donc deux citernes terminales, confluent, vers leur milieu, en une cavité plus ou moins régulière et anastomosée (cf. schéma 1).

La paroi des sarcotubules, après fixation au tétroxyde d'osmium, apparaît en trois couches dissymétriques dont l'épaisseur totale ne dépasse pas 60 Å. La couche externe est plus épaisse, plus dense que l'interne.

Ces membranes sont lisses dans la fibre musculaire adulte; les ribosomes qui y étaient accolés dans les fibres embryonnaires ont migré dans le sarcoplasme.

Deux citernes terminales s'adossent et sont séparées par un tubule transverse du système T. Ces trois éléments juxtaposés forment une triade. L'espace régulier de 100 Å observé entre les membranes permet de rejeter l'existence de toute continuité. Mais par les triades qui le mettent en contiguïté avec le milieu extracellulaire, le reticulum endoplasmique peut jouer un rôle important dans le métabolisme protéique et énergétique et dans les mouvements ioniques intracellulaires.

Les triades, dont l'agencement tout au long de la fibre est régulier, peuvent être repérées par rapport aux unités contractiles mises en évidence, en lumière polarisée, sur

les myofibrilles. Chez les Batraciens, la triade se situe à la limite de deux sarcomères [52]. Chez les autres Vertébrés et en particulier les Mammifères, les triades sont localisées en regard des limites des bandes anisotropes. Ainsi il y a deux triades par sarcomère [4]. Chez le rat, le système transverse de certaines fibres (type I) apparaît à la surface, au niveau du milieu de la bande anisotrope dans quelques sarcomères [1].

4° *Formations nucléaires*

Dans les fibres musculaires striées squelettiques adultes, les noyaux sont en position sous-sarcolemmique. Un noyau central ne peut s'observer que très rarement. Très nombreux, 30 à 40 par millimètre de fibre [54], ils contiennent 1 ou 2 nucléoles en général. De forme allongée — 11 à 18 μ — dans le sens de la fibre, ils sont aplatis et plus ou moins spiralés — 4 à 7 μ — (Franke et Schinko, cités par Malitte [38]).

L'appareil de Golgi, au voisinage, est réduit à quelques fins saccules empilés et grains de sécrétion.

5° *Chondriome*

Le chondriome est particulièrement important dans les fibres musculaires qui ont une grande activité métabolique. Les mitochondries se rencontrent, en amas, sous le sarcolemme et aux pôles nucléaires et, d'autre part, entre les myofibrilles. Dans ce cas, elles sont disposées en chaînes parallèles de part et d'autre de la strie séparant les sarcomères. Des variations morphologiques sont observées : formes sphériques plus petites ou aspect filamenteux.

L'étude en microscopie électronique montre une membrane externe continue, formée de deux feuillets limitant la substance fondamentale ou matrice, peu dense aux électrons. Le développement de nombreuses crêtes sur le

feuillet interne augmente la surface membranaire, permettant un métabolisme plus intense.

6° *Myofibrilles*

Les éléments caractéristiques essentiels de la cellule musculaire se groupent en colonnettes parallèles dans toute la longueur de la fibre. En coupe transversale, elles remplissent la presque totalité de la section et forment des plages ou champs. Chaque unité a un diamètre moyen de 1 μ.

Il est à noter que la quantité de myofibrilles dans une fibre est en rapport inverse avec l'importance du sarcoplasme. De cette constatation, il a été tiré une classification sommaire des fibres musculaires; mais la notion de types apparaît actuellement plus complexe.

En lumière polarisée, les myofibrilles présentent une succession de plages transversales. Les bandes claires sont isotropes (bandes I); les sombres sont anisotropes (bandes A). Chaque bande I montre en son milieu une ligne plus sombre : la strie Z. La partie comprise entre deux stries Z constitue l'unité fondamentale de la myofibrille : le sarcomère.

Il est possible de reconnaître au milieu de la bande A une zone claire (zone H) divisée elle-même par la strie M plus sombre (cf. schéma).

La microscopie électronique montre que les sarcomères sont constitués de myofilaments disposés longitudinalement selon un mode hexagonal.

— Les filaments épais, localisés à la bande A, ont un diamètre de 120 Å pour une longueur de 1,5 μ.

— Les filaments fins (60 Å/1 μ), réunis au niveau de la strie Z, traversent la bande I pour pénétrer plus ou moins dans la bande A selon l'état de contraction de la fibre.

La composition chimique des myofilaments est essentiel-

lement protéique. Les plus importantes de ces protéines contractiles sont :

— la myosine des filaments épais;
— l'actine limitée aux filaments fins.

La structure particulière de la fibre striée squelettique, les relations entre ses organites avec le milieu extérieur, permettent de penser que toute perturbation extracellulaire sera communiquée à l'intérieur de la fibre et inversement.

III. Hétérogénéité

des fibres striées squelettiques

Deux variétés de fibres musculaires striées squelettiques ont été remarquées depuis longtemps chez les Mammifères. La classification était établie d'après leur concentration en myoglobine, c'est-à-dire l'importance du sarcoplasme par rapport aux myofibrilles. Les fibres rouges, pauvres en éléments contractiles, riches en sarcoplasme, étaient opposées aux fibres blanches.

1° *Classification*

La notion de type est plus complexe. La classification est basée actuellement sur différents critères énumérés ci-après.

a) *Critères morphologiques :*
— la taille et le diamètre des fibres;
— la structure et l'agencement des myofibrilles;
— le contenu mitochondrial;
— la forme du reticulum sarcoplasmique;
— la largeur de la strie Z.

b) *Critères cytochimiques et biochimiques :*
— activité ATPasique;
— activité enzymatique des mitochondries;
— teneur en glycogène;
— teneur en graisses (triglycérides).

c) *Critères physiologiques :*

— la rapidité et la durée de contraction;

— la fatigabilité des fibres.

2° *Caractéristiques*

— Type I. Ces fibres dites rouges ont la taille et le diamètre moyen les plus faibles. Elles présentent d'importantes et abondantes mitochondries entre des myofibrilles peu denses.

Elles se contractent lentement et offrent une fatigabilité moindre. En effet, leur richesse en mitochondries et myoglobine permet la glycolyse aérobie grâce à des enzymes oxydants.

— Type II. Plus importantes par leur calibre, ces fibres correspondent aux fibres dites blanches. Leur sarcoplasme, peu abondant par rapport à la masse myofibrillaire, renferme un chondriome peu important.

Elles se contractent rapidement, mais leur équipement enzymatique (phosphorylase plus importante) est incompatible avec la glycolyse aérobie. Par contre leur teneur élevée en glycogène, leur reticulum très développé, permettent la fermentation lactique. entraînant une fatigabilité plus grande.

— Les fibres, dites intermédiaires, le sont par la taille et le chondriome. Les possibilités offertes par le catabolisme glucidique sont également mixtes.

Les muscles striés squelettiques des Mammifères sont constitués de fibres des trois types dans des rapports déterminés [49].

CHAPITRE DEUXIÈME

JONCTION NEURO-MUSCULAIRE

L'étude des points de contact entre les terminaisons axoniques des neurones moteurs et les fibres musculaires a fait naître la notion de plaque motrice terminale. Dès 1882, Rouget parle de plaque terminale, mais c'est Krause qui, quelques années plus tard, a introduit le terme « motor end plate » pour désigner les jonctions neuro-musculaires [75]. L'innervation motrice du muscle se fait donc par l'intermédiaire de plaques motrices. Sur la fibre musculaire, se terminent à leur niveau les fibres nerveuses motrices.

A. MÉTHODES DE MISE EN ÉVIDENCE

I. Par les colorants du tissu nerveux

Les plaques motrices peuvent être localisées dans un fragment musculaire par les méthodes d'examen microscopique des terminaisons intramusculaires.

Les techniques, à l'argent réduit pour les axones et au sublimé or pour les éléments microgliques ou oligodendrogliques annexes, ont été perfectionnées. Il faut citer parmi les nombreuses techniques de coloration argentique, celle de Grosschultze pour les coupes à la congélation, celles de Tinel, de Bodian et Palmgren pour coupes à la paraffine. Une méthode par imprégnation (zinc iodide osmium) est à signaler [45].

La coloration au bleu de méthylène permet de suivre le cheminement des axones à partir des paquets nerveux intramusculaires [12]. Après retrait de la biopsie musculaire, le fragment est transféré, dans une solution saline physiologique oxygénée, du lieu de l'opération au

laboratoire. La solution (0,0015 %) de bleu de méthylène est injectée dans le lambeau de muscle. Le développement de la coloration est observé au microscope après exposition de la préparation à l'air.

Il est possible d'obtenir des préparations permanentes à partir du muscle coloré et écrasé, elles sont identiques à celles de muscles colorés par injection de bleu de méthylène *in vivo*.

D'autre part, l'examen microscopique de préparations musculaires, après colorations spécifiques, peut faire apparaître des formations différenciées sur les fibres. Pour son intérêt historique (Couteaux, 1945), la coloration post-vitale au vert Janus est à noter.

Dans les muscles non colorés de rat, la région de la plaque motrice peut être identifiée comme une surface blanche [11]. Celle-ci apparaît quand le tissu est congelé, mais non trop rapidement. Lors d'une déshydratation à — 30°C de muscles gelés, les plages blanches des plaques sont observables.

Tous ces procédés de localisation des plaques motrices dans le muscle sont imparfaits. Seules des colorations histo-chimiques spécifiques seront retenues et développées.

II. Par les techniques histo-chimiques

Avant la découverte de l'acétylcholine (A Ch) comme médiateur chimique de l'influx nerveux, de grandes concentrations de cholinestérases furent mises en évidence par Koëlle et Fridenwald (1949) [63], au niveau de la plaque motrice. Koëlle mit au point, par coloration spécifique, un procédé de visualisation des activités cholinestérasiques et par là même de localisation des plaques motrices.

1° *Technique de Koëlle*

a) *Principe.*

Deux substrats sont utilisés dans la mise en évidence des enzymes cholinestérasiques :

— pour l'acétylcholinestérase (AChE) : l'iodure d'acétylthiocholine hydrolysé plus vite que l'ACh par les cholinestérases spécifiques et les estérases non spécifiques;

— pour les cholinestérases non spécifiques: la butyrylthiocholine iodique qui n'est pas attaquée par l'AChE.

Le milieu d'incubation utilisé dans la réaction histochimique contient un sel de cuivre à une concentration assez basse pour ne pas provoquer une inhibition appréciable de l'enzyme.

La thiocholine, libérée sous l'action de l'enzyme, précipite sous forme de composé cuivrique. Le cuivre est secondairement transformé en précipité noir de sulfure de cuivre.

b) *Variantes.*

Par la suite, des modifications et variantes ont été apportées à la technique de Koëlle.

Gerebtzoff (1953-1956) l'adapta aux tissus présentant une activité enzymatique très variable, en fonction du pH notamment. La technique de Coërs (1953) fut spécialement mise au point pour l'étude des synapses myoneurales.

Les résultats de la technique de Crevier et Bélanger (1955) furent rapportés à la plaque motrice des muscles striés squelettiques des Mammifères. Elle a été reprise avec des perfectionnements pratiques [9]. Le substrat employé est l'acide thiol-acétique qui est hydrolysé par l'AChE en acide acétique et hydrogène sulfuré. La réaction est révélée par la formation de sulfure de plomb noir. Cette technique simple et peu coûteuse (réactif

courant) est moins spécifique, du point de vue chimique, que les précédentes; elle n'en fournit pas moins des préparations claires.

2° *Processus technique*

a) *Choix des prélèvements.*

Pour la mise en évidence des plaques motrices, les échantillons musculaires prélevés sont de taille réduite. Ils sont dissociés en faisceaux de fibres plus ou moins séparées pour faciliter l'examen. Les prélèvements doivent donc intéresser des muscles courts ou d'activité importante, afin que la préparation présente un nombre suffisant de plaques motrices.

Dans les grandes espèces, les examens se font essentiellement sur les muscles intercostaux et coccygiens. Un carré de deux centimètres de diaphragme de rat présente un nombre important de synapses. Les muscles oculaires de cette espèce sont également utilisés [69, 1, 43].

Le travail sur coupes de tissu frais dilacéré, comme le préconise Koelle, semble une complication inutile. Le fragment musculaire peut être congelé et mis ensuite en coupes au cryostat.

b) *Fixation du tissu.*

Cette opération est nécessaire; elle a pour but de limiter l'autolyse de la préparation et la diffusion de l'enzyme. De nombreux procédés de fixation des prélèvements peuvent être employés; mais la fixation à l'acétone doit être rejetée.

Le procédé mis au point par Dumont et Germain (1962) permet une conservation prolongée. La fixation s'effectue en solution aqueuse à 4 % d'aldéhyde formique et 1 % de $CaCl_2$, pendant 24 heures à 0°C. Les coupes,

essorées sur papier filtre, sont conservées au réfrigérateur dans une solution renfermant 30 % de saccharose et 1 % de gomme arabique.

La technique de fixation par le formol neutre à 10 % refroidi est celle employée par le Laboratoire d'Histologie-Anatomie Pathologique de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse. Simple et rapide, elle donne des résultats satisfaisants. Les coupes au cryostat doivent être traitées six heures, les coupes fraîches quelques heures seulement.

Korneliussen signale une fixation au tétroxyde d'osmium [25].

c) *Réaction histochimique.*

Après lavage, pour les coupes à la congélation — dont l'épaisseur peut atteindre 100 μ —, pendant 30 minutes à l'eau distillée, les préparations sont mises en pré-incubation pendant 15 minutes, puis en incubation à 37°C pendant 45 minutes. Il est à noter qu'une incubation de 10 minutes après la fixation de Dumont et Germain suffit pour obtenir une réaction positive et que les images histochimiques sont pratiquement dépourvues de diffusion.

Composition du milieu de pré-incubation :

— solution tampon pH 5	5,0 ml
solution Walpole : acétate de Na - acide acétique N/10	
— eau distillée	4,6 ml
— solution A	0,4 ml

La solution A est ainsi obtenue :

- eau distillée	100 ml
- glycocolle	3,75 g
- sulfate de Cu cristallisé ($CuSO_4$, 5 H_2O)	2,50 g

Composition du milieu d'incubation :

— solution tampon pH 5 ..... 5,0 ml
— eau distillée. . . .. 3,8 ml
— solution A. . . .. 0,4 ml
— substrat. . . .. 0,8 ml

Le substrat est une solution d'acétylthiocholine cuprique à ajouter au moment de l'emploi. Sa préparation se fait dans un tube centrifugeur en mélangeant :

- acétylthiocholine iodique. . . . . 29 mg
- eau distillée. . . .. 1,5 ml
- sol. de sulfate de Cu M/10. . 0,5 ml

(soit 2,5 % de sel cristallisé).

Ce mélange est centrifugé à 6 000 tours/minute pendant 5 minutes pour éliminer le précipité. Le substrat est le liquide clair jaunâtre recueilli en surface.

Après l'incubation, les coupes sont lavées à l'eau distillée pendant 5 minutes environ. Un traitement par une solution de sulfure d'ammonium à 1 % permet d'obtenir un virage pratiquement instantané; ensuite quelques lavages répétés à l'eau de ville sont nécessaires pour effacer les traces de sulfure.

Les coupes ainsi traitées peuvent être, soit conservées dans le formol neutre à 10 %, soit montées en milieu aqueux de lévulose ou de gelée de gélatine.

3° *Examen des préparations*

a) *Localisation des plaques motrices.*

Par examen binoculaire, il est possible d'inspecter l'échantillon musculaire d'une coupe à coloration histochimique. Une fibre isolée peut être examinée d'une extrémité à l'autre. Des accumulations de points noirs sont observées; ces derniers se présentent groupés régulièrement, ce qui permet de les différencier des artéfacts.

Chaque ensemble ou plage de points noirs constitue une plaque motrice ou champ de plaque (end-plate field) [14]. Il s'agit de ramifications de la distribution d'AChE. typiques des jonctions neuro-musculaires adultes.

L'examen d'un petit faisceau de fibres musculaires permet de remarquer les plaques motrices, localisées en grande majorité dans le tiers moyen. L'étude particulière de chaque fibre ne fait apparaître qu'une plaque motrice, située à mi-longueur de celle-ci [52, 14].

Après démonstration histochimique des activités cholinestérasiques, sont mises en évidence deux catégories de terminaisons nerveuses motrices dans le muscle rectal supérieur de l'homme : les terminaisons en plaque et en grappe. Ces dernières innervent plusieurs fibres [43].

Environ 90 % des terminaisons en plaque sont localisées dans la bande d'innervation terminale correspondant au tiers moyen du muscle. Leur diamètre moyen est de 27,3 μ, alors que les terminaisons en grappe, sur toute la longueur du muscle, ont 9,6 μ.

La même distribution des plaques est observée dans le muscle releveur des paupières.

b) *Relation de taille entre plaque motrice et fibre musculaire.*

Les rapports entre les dimensions des fibres musculaires, des plaques motrices et des fibres nerveuses ont été établis, pour le soleus du rat, sur fibres isolées après coloration estérasique. Il existe une relation linéaire statistique entre la surface ChE positive des plaques motrices — surface synaptique — et le volume des fibres musculaires respectives [14]. Cette surface de plaque est aussi mesurée avec des électrodes intracellulaires et une corrélation positive est établie entre elle et le diamètre des fibres musculaires [28].

Ainsi les premiers travaux d'Anzenbacher et Zenker (1963) [14] sont confirmés en termes plus précis.

Cependant cette relation linéaire, entre taille des plaques motrices et volume des fibres, perd sa valeur dans l'hypertrophie ou l'atrophie expérimentale du muscle.

L'hypertrophie du soleus du rat, provoquée par élimination de la fonction synergique, entraîne un accroissement du volume de la fibre. Il s'accompagne d'une extension correspondante de la plaque motrice et d'une augmentation moins prononcée des surfaces synaptiques. Le diamètre des fibres nerveuses motrices préterminales est aussi significativement accru.

Inversement, l'atrophie du soleus, obtenue par ténotomie, entraîne, outre la diminution du volume de la fibre, celle de la plaque motrice. Mais il n'y a pas de changement significatif en taille des surfaces synaptiques. Ces sous-unités ChE positives des plaques sont de même dimension, en nombre égal, mais plus denses que dans le muscle normal.

B. ÉTUDE

I. La plaque motrice : Jonction neuro-musculaire typique

La mise en évidence et sa localisation font apparaître la plaque motrice comme une structure complexe, appartenant à la fois au nerf moteur et à la fibre du muscle qu'il innerve.

L'étude microscopique montre la zone de jonction neuro-musculaire comme une plage légèrement surélevée par rapport à la surface de la fibre musculaire. Une accumulation locale de formations nucléaires la caractérise. Deux types de noyaux sont observés :

— les noyaux dits de l'arborisation (arborization nucleï) appartenant aux cellules satellites des terminaisons nerveuses motrices;

— les seconds, généralement plus grands et moins intensivement colorés, sont les noyaux périphériques de la fibre musculaire sous-jacente (sole nucleï ou fondamental nucleï) [4].

1° *Structure histologique*

a) *Partie nerveuse.*

Les branches nerveuses intramusculaires sont recouvertes par un ensemble de gaines épithéliales, diminuant en épaisseur et complexité quand elles atteignent les ultimes terminaisons des jonctions neuro-musculaires.

— La gaine externe, correspondant à l'épineurium des nerfs, est constituée de fins prolongements de fibrocytes formant avec des faisceaux de fibres collagènes parallèles une lame basale (basement lamina) [58].

— A l'intérieur de cette première gaine, il y a deux ou trois couches concentriques de cellules périneurales interdigitées, entre et autour desquelles s'immiscent des faisceaux de fibres de collagène.

— La couche interne est souvent incomplètement recouverte par une basale qui peut être en continuité avec la membrane basale de la fibre musculaire. Ce sont les fins prolongements des cellules de Schwann, entourant les axones à ou sans myéline, qui la constitue [37, 58].

L'axone perd sa gaine de myéline à quelques microns de la plaque motrice et se divise pour former alors l'arborisation terminale sur la grappe de noyaux. Chaque branche garde une couverture cytoplasmique de cellule de Schwann.

b) *Partie musculaire.*

Ces branches nerveuses terminales reposent à la surface de dépressions peu profondes de la fibre musculaire.

Au niveau de ces empreintes en forme d'auge [15], appelées gouttières synaptiques, de minces prolongements des cellules périneurales recouvrent les éléments nerveux.

Des colorations sélectives permettent de mettre en évidence une différenciation de la surface de la fibre musculaire dans la gouttière. Un ruban de lamelles régulièrement espacées tapisse cette dépression. Il est rattaché à l'élément post-synaptique musculaire puisqu'il est toujours présent après dégénérescence nerveuse.

Sous cette zone hautement différenciée constituant l'appareil sous-neural de Couteaux (1960) [75], le sarcoplasme de jonction renferme un grand nombre de noyaux. Il faut également signaler une forte concentration de mitochondries et de petits granules de glycogène. Cette zone sarcoplasmique de la fibre musculaire est dénommée sole synaptique de Kühne (cf. schéma).

2° *Ultrastructure*

a) *Eléments présynaptiques.*

L'observation des arborisations terminales est améliorée en baignant les préparations neuro-musculaires dans des solutions de collagénase pendant 15 à 30 minutes [36]. Ceci a pour effet de dissoudre les fibres de collagène des gaines épithéliales et de la membrane basale du manchon enveloppant l'axone terminal. Par ce moyen, beaucoup de tissu conjonctif de liaison est retiré, mais l'intégrité cellulaire maintenue.

Les cellules gliales périneurales.

Les noyaux des cellules périneurales et des cellules de Schwann reconnus au niveau de l'arborisation ne diffèrent en rien de ceux observés sur tout le trajet nerveux.

La membrane de la cellule de Schwann, comme celle de l'axone, a une épaisseur moyenne de 75 Å [75] et est formée de deux couches séparées par une zone centrale

claire. Son cytoplasme présente des granules et vésicules d'inclusion de taille variable. Ces dernières, identiques à celles trouvées dans l'axone, sont en nombre moins important que dans le cytoplasme des cellules périneurales (Thomas, 1963, cité par Mair et Tome [37]).

L'injection électrophorétique d'une teinture fluorescente (Procion yellow) dans les corps cellulaires de Schwann permet de voir la distribution de leurs prolongements, même en microscopie optique [36]. Ils constituent une couverture en forme de cloche sur les terminaisons axoniques, sans jamais pénétrer dans les gouttières synaptiques et atteindre la basale du muscle.

L'étroite relation topographique entre neurones et cellules de Schwann au niveau de la plaque motrice permet d'envisager une possibilité de relations métaboliques.

L'axone terminal.

Vésicules synaptiques.

L'axoplasme des terminaisons nerveuses synaptiques renferme de très nombreuses vésicules. De Robertis et Bennett (1955) [39] les ont, les premiers, mises en évidence.

Ces vésicules synaptiques sont ovales ou grossièrement sphériques. Leur diamètre moyen varie entre 350 à 600 Å selon l'espèce de Mammifères ayant fourni la préparation observée [4, 20, 75], Katz, cité par Levrat [32]. La plupart sont claires; quelques-unes présentent un centre dense aux électrons.

Des jonctions neuro-musculaires, dégénérant après dénervation, présentent de grosses vésicules isolées à noyau dense ayant 900 à 1 200 Å de diamètre [35].

Les méthodes de fixation des préparations ont un effet sur l'ultrastructure et le nombre de vésicules à profil

allongé. Dans les plaques motrices de diaphragme de rat fixé par l'aldéhyde formique, moins de 10 % des vésicules sont ovales si le fixateur contient une solution tampon isotonique. Une élévation ou une diminution de la molarité accroît ou fait baisser le pourcentage des vésicules ovales. De plus, elles sont osmotiquement sensibles et peuvent changer de forme. Ces caractères sont moins accentués pour d'autres fixations, en particulier celle au tétroxyde d'osmium (OsO_4) [25].

Cette possibilité d'aplatissement des vésicules synaptiques serait liée à la tonicité de leur contenu.

La densité des vésicules est plus élevée près de la membrane présynaptique [29, 57]. Elles ont tendance à s'agréger et ces accumulations locales sont rencontrées à l'endroit où le contour de l'axone s'appose dans la gouttière post-synaptique. Ces amas vésiculaires entraînent des déformations variqueuses à la surface des terminaisons nerveuses. Elles sont bien individualisées sur les branches motrices de muscles de Batraciens. Cependant, chez la grenouille, ces renflements sont si serrés qu'il n'apparaissent au microscope électronique qu'après coloration [36].

Si ces formations variqueuses ne sont pas signalées chez les Mammifères, les agrégats vésiculaires existent néanmoins, mais plus diffus, ils ne provoquent pas de déformation localisée de l'axolemme.

Chondriome.

Dans les branches axoniques terminales, le chondriome est important. Le microscope électronique permet la mise en évidence de rapports étroits entre mitochondries et vésicules synaptiques. Ces relations sont matérialisées par des micro-tubules de 200 Å à 800 Å de longueur pour

un diamètre moyen de 250 Å. Ils réunissent les plus petites vésicules à la membrane mitochondriale voisine [65, 38].

Ces tubules et de nombreux neuro-filaments étaient déjà observés par Palay dans les axones [32]. Il envisageait qu'ils soient à l'origine des vésicules synaptiques, alors qu'était généralement admise leur formation à partir de la membrane axolemmique, ou de l'appareil de Golgi, ou des mitochondries.

Cette dernière origine chondriomale semble être la plus plausible, vu les liens créés par les micro-tubules entre vésicules et mitochondries. Mais elle n'intéresse que le contenu et non la membrane vésiculaire. Celle-ci est reformée à partir de l'axolemme terminal [7, 17, 6].

Les mitochondries sont le siège d'une grande activité de synthèse cellulaire. C'est à leur niveau que seraient élaborés les matériaux et les composants du contenu vésiculaire. D'après Ochs [47], ils sont acheminés rapidement dans le soma axoplasmique jusqu'à la vésicule synaptique, le long des micro-tubules et filaments. Katz signale aussi à leur niveau une mobilisation intracellulaire [23].

Leur importance et leur inter-relation permettent de penser que mitochondries et vésicules synaptiques jouent un rôle important au niveau de la plaque motrice dans la transmission de l'influx nerveux.

b) *Eléments post-synaptiques.*

Appareil sous-neural.

Après un traitement des préparations par des protéases et la collagénase, supérieur à 30 minutes, l'unité de la plaque motrice est détruite. Avec une micropipette, les

terminaisons nerveuses peuvent être détachées de la fibre musculaire, découvrant ainsi la membrane post-synaptique [3, 36].

Les gouttières ou fentes synaptiques primaires (I), dans lesquelles se posent les terminaisons axoniques, sont creusées dans le sarcoplasme de la sole de Kühne (cf. schéma 4). Leur surface, constituant l'appareil sous-neural de Couteaux, est extrêmement plissée. Ces profonds replis sont des extensions de la fente synaptique qui dentèlent la surface musculaire (Palade, Palay, Roberston, 1954 [75, 37]).

Ces lamelles sous-neurales, limitées par la membrane plasmique qui présente un épaississement caractéristique à ce niveau [59], forment des fentes synaptiques secondaires (II). Ainsi, la surface post-synaptique, multipliée par 4 ou 5 [54], devient beaucoup plus importante que celle de l'axone en regard. Ceci traduit une intense activité d'échange en ces points de la plaque motrice.

Des plis marqués du sarcolemme existent aussi en dehors des fentes synaptiques I, là où la terminaison nerveuse est absente [15].

La continuité des fentes I et II peut ne pas apparaître à l'examen microscopique des coupes. Il semble que quelques fentes II sont indépendantes du sarcoplasme à l'intérieur de la fibre musculaire (cf. photographie 5).

Basale.

L'espace séparant les membranes plasmiques des terminaisons nerveuses et des fibres musculaires striées squelettiques, varie entre 500 et 600 Å selon les plaques motrices [4, 54].

Cet intervalle synaptique renferme la membrane basale glycoprotéinique qui limite la fibre musculaire. Elle est en continuité avec semblable matière entourant l'axone terminal et sa couverture neurolemmique de Schwann.

Ce revêtement finement granuleux, non fibreux et de faible densité aux électrons [52], semble donc jouer un rôle de soutien. La membrane basale est le ciment de la plaque motrice [3].

Ce matériel typique des jonctions neuro-musculaires ordinaires est particulièrement épais dans l'espace synaptique. La membrane basale remplit tout l'appareil sous-neural et même les fentes II [59, 37] (cf. photographie 5). Aucun lien n'existe cependant entre la basale et le sarcolemme. Elle repose sur lui, mais n'en épouse pas les petits replis.

Dans les plaques motrices des muscles striés de l'œil, la membrane basale est absente au niveau de la fente synaptique. Dans celle-ci, d'ailleurs, l'espace intermembranaire ne fait que 160 Å [40, 69].

Sarcoplasme.

Le sarcoplasme sous-neural, outre les noyaux sarcolemmiques de la fibre, est remarquable par l'abondance de mitochondries. Des agrégats sont même observés dans les replis entre les fentes synaptiques II [4, 50]. Dans leur matrice, les crêtes du feuillet interne prennent très fréquemment l'aspect de tubules plus ou moins sinueux et irréguliers. Ils disparaissent ou deviennent plus abondants à différents stades de la vie de la cellule musculaire. En augmentant ainsi la surface membranaire, ces tubules permettent un métabolisme très intense dont l'agglutination mitochondriale au niveau de l'appareil sous-neural marque la localisation.

Dans cette zone différenciée, l'augmentation de la densité cytoplasmique provient de la présence d'autres organites :

— des ribosomes libres ou en grappes [51, 59] ;
— des granules glycogéniques épars [37, 75] ;
— des petites vésicules et micro-tubules distribuées au

hasard. Ces éléments pourraient être en rapport avec les nombreux culs-de-sac du reticulum endoplasmique granuleux de la fibre musculaire [50].

D'autre part, Lentz [29] signale des tubo-vésicules membraneuses dans les replis de jonction émergeant du sarcoplasme. En association avec le sarcolemme, elles interviendraient dans les échanges synaptiques.

II. Variations

dans la structure des jonctions neuro-musculaires

1° *Variations en fonction de leur innervation*

a) *Observations.*

L'étude microscopique des jonctions neuro-musculaires des muscles extra-oculaires de rat est rapportée par Teravaïnen [67]. Sur les préparations soumises auparavant à des tests histochimiques par des estérases, différentes terminaisons nerveuses sont observées.

Les terminaisons simples et bien délimitées d'axones à myéline, ne diffèrent en rien de celles de la plaque motrice typique des muscles striés. A leur niveau, sont décelées des activités cholinestérasique et estérasique non spécifiques. Elles innervent des fibres musculaires de type II à contraction rapide.

Au microscope optique, deux types de terminaisons multiples apparaissent, toutes deux issues d'axones non myélinisés :

— 2 à 5 axones, dont le diamètre est le tiers de celui des terminaisons simples, innervent une fibre musculaire. Leurs extrémités sont étroitement groupées à sa surface;

— des axones encore plus fins forment sur leur trajet 10 à 20 contacts synaptiques plus ou moins espacés avec la fibre.

Ces terminaisons multiples sont trouvées uniquement sur les fibres musculaires I à contraction lente et présentent une activité cholinestérasique positive.

Les deux types distincts de fibres musculaires sont reconnus dans les muscles extra-oculaires de rat, de cobaye et chez l'homme également [1]. Les terminaisons nerveuses sur ces fibres intimement associées présentent une différence significative. En bref, les fibres II possèdent une ou plusieurs terminaisons nerveuses correspondant au type en plaque. Sur les fibres I, elles sont plus fines et peuvent être divisées en deux groupes car certaines, formant une vrille, sont enlacées autour des fibres innervées.

b) *Double innervation des fibres I.*

Ces observations indiquent que :

— les muscles extra-oculaires sont constitués de fibres de deux types;
— ils ont une double innervation cholinergique;
— les fibres I, outre leur innervation motrice, sont en relation avec le système nerveux autonome.

L'étude du mur musculaire de l'œsophage du rat, exclusivement constitué de fibres musculaires striées, vient corroborer cette donnée [15]. Les petites branches du nerf vague, passant à travers la couche musculaire externe jusqu'au plexus mésentérique, sont formées de faisceaux de fibres myélinisées et non myélinisées en nombre égal. Par contre, aucune branche du plexus menant aux fibres musculaires ne présente un manchon de myéline. Deux catégories de terminaisons nerveuses sont observées à ce niveau :

— des axones épais, abondamment pourvus de vésicules claires, mais présentant aussi quelques vésicules à centre dense;
— de fins axones, avec surtout des vésicules granuleuses.

Ces extrémités synaptiques viennent souvent en contact entre elles et forment occasionnellement des épaississements à la surface du sarcolemme.

c) *Ultrastructure de l'innervation autonome.*

L'ultrastructure de jonctions neuro-musculaires de fibres de type I en relation avec le système nerveux autonome, a été précisée par plusieurs auteurs [69, 1, 40].

Les fines terminaisons axonales sont revêtues de cellules télogliales [69] ou d'une enveloppe discontinue formée par les minces prolongements des cellules endomysiales [1]. En aucun cas il n'est noté la présence de la gaine de Schwann. Elles renferment de nombreuses vésicules et quelques vésicules granuleuses. L'espace synaptique fait en moyenne 500 Å.

De l'axone terminal part une sorte de pseudopode, une évagination qui se projette dans la fibre musculaire et renferme moins de vésicules. L'axolemme et le sarcolemme ne sont à ce point séparés que par 100 Å, où la membrane basale est absente. La partie correspondante de la membrane post-synaptique ne présente pas d'épaississement caractéristique.

Mayr et Zenker [40] ont examiné cette innervation sur les muscules oculaire externe de rat et oculaire interne de poulet. Les membranes plasmiques de l'axone et de la fibre sont séparées par 160 Å, mais il n'est pas mentionné de projection axonale. L'absence de la couche basale est remarquée dans d'étroites gouttières synaptiques. Il est raisonnable de penser que ces dernières correspondent aux invaginations formées dans la fibre musculaire par les protubérances axoniques observées par Teravaïnen [69].

Ces innervations autonomes des fibres musculaires I ne présentent aucune analogie avec les jonctions neuro-musculaires motrices. Il nous est apparu bon de les

décrire. Elles peuvent en effet être intimement juxtaposées à une plaque motrice à la surface musculaire [15, 67].

2° *Variations en fonction des trois types de fibres musculaires striées*

a) *Observations.*

Après coloration au bleu de méthylène, Korneliussen et Waerhaug [26] distinguent trois catégories morphologiques de terminaisons nerveuses motrices dans le diaphragme de rat :

— le type A est formé par une arborisation à branches longues et grêles, avec de nombreux et très petits boutons terminaux;

— le type B présente moins de branches plus épaisses et peu de boutons de grande surface. Le contact synaptique sur la fibre est moins grand que dans le type A;

— les terminaisons C ont des caractéristiques intermédiaires.

Dans un examen portant sur trois rats, les terminaisons A représentent 20,5 % et innervent toutes des fibres musculaires II; les B, plus nombreuses (59,5 %), correspondent aux fibres I.

La fréquence de rencontre des terminaisons A, B, C, suit étroitement celle des fibres musculaires de type II, I et intermédiaire. Chaque type morphologique pourrait innerver une de ces trois catégories de fibre musculaire.

L'examen microscopique comparé du soleus (muscle de type I) et de la partie périphérique du gastrocnémien (type II) de la souris, fait ressortir des différences au niveau des fibres et de leurs plaques motrices.

Chez le rat, dans le muscle long extenseur des doigts, des variations structurales sont observées sur les plaques motrices parmi les fibres musculaires I et II [48].

Ainsi, chaque type de fibre musculaire, outre les critères cités auparavant, peut être caractérisé par sa plaque motrice.

b) *Caractéristiques.*

— Type I : La jonction neuro-musculaire présente les plus petites surfaces sarcoplasmique et axoplasmique en contact.

Les plaques motrices sont petites et diffuses.

Les terminaisons axoniques, fines, lisses, de forme elliptique, contiennent des vésicules synaptiques en nombre modéré.

L'appareil sous-neural est faiblement développé. Les replis du sarcolemme, peu profonds et en petit nombre, apparaissent épars et disposés irrégulièrement, sans toutefois être ramifiés.

— Type II : La plaque motrice est plus grande. Par leurs longues ramifications, les terminaisons recouvrent une grande surface sarcoplasmique. De plus, elles s'élargissent et montrent parfois même une concavité vers la fibre musculaire sous-jacente où elles reposent en creux.

L'axoplasme renferme de nombreuses mitochondries et vésicules synaptiques; il est fréquent d'y observer aussi des vésicules granuleuses (dense-core vesicle).

Les replis sous-neuraux de la gouttière sont bien développés et beaucoup plus nombreux; étroitement serrés, certains se fondent et disparaissent entre deux autres [69]. Les fentes synaptiques secondaires ainsi anastomosées forment une surface continue plus grande.

Le sarcoplasme de la sole renferme davantage d'inclusions.

— Type III : Les plaques motrices des fibres intermédiaires associent de grands axones terminaux avec les replis sous-neuraux les plus profonds et les plus largement espacés [50, 51].

CHAPITRE TROISIÈME

APPARITION ET ÉVOLUTION DES PLAQUES MOTRICES

A. FORMATION

Des jonctions neuro-musculaires peuvent se développer dans des cultures de tissus de souris [5] et sur des cultures en mono-couche de moelle épinière et de muscle squelettique d'embryon de poulet [62]. Il se forme d'abord des terminaisons nerveuses en grappe. Mais sur de vieilles cultures apparaissent des contacts de type plaque motrice.

D'autre part, le développement de plaques motrices a pu être suivi au cours de la différenciation de la fibre musculaire pendant l'embryogenèse ou lors de phénomènes de régénération tissulaire. Parfois et dans certaines conditions, des plaques apparaissent sur des fibres déjà différenciées.

I. Pendant la myogenèse

1° *Rappels*

Le tissu musculaire strié prend naissance au niveau des somites du tronc. Une prolifération interne engendre les myotomes et le sclérotome qui donnera une partie du mésenchyme. Chaque myotome s'allonge dorso-ventralement pour former la musculature pariétale. Leur position métamérique s'efface chez les animaux supérieurs.

Le myoblaste constitue la cellule de base du myotome. Elle est mononucléée, capable de synthétiser l'A.D.N..

donc de multiplier, mais incapable de former des protéines musculaires. Elle est dépourvue de myofilaments. Les myoblastes se multiplient et fusionnent en formant des myotubes plurinucléés à cytoplasme basophile. Alors commence la synthèse des protéines qui donneront la fibrillation de la future fibre musculaire. Dans le cytoplasme, les mitochondries montrent les signes d'intense activité. Leur surface est garnie de petits granules et tubules. Elles s'allongent et sont très nombreuses près des filaments fins. Ceux-ci, apparus les premiers, sont délimités par la strie Z formée à partir du reticulum endoplasmique qui se développe. Ensuite, apparaissent les filaments épais et, peu à peu, les myofibres acquièrent l'aspect strié caractéristique. Elles peuvent alors être animées de contractions lentes.

Progressivement l'importance des myofilaments croît au sein de la fibre, les noyaux sont rejetés vers la périphérie, le sarcoplasme devient éosinophile.

A ce stade, les filets nerveux, différenciés parallèlement, s'approchent des fibres et la jonction neuro-musculaire se crée.

2° *Observations*

Les premières connections entre les éléments nerveux et musculaires sont traduites par la présence, à leur niveau, d'une activité cholinestérasique positive. La formation de plaques motrices rudimentaires est rapidement confirmée par un début de fonction de l'organe étudié.

Au cours de l'embryogenèse de la queue de Hemidactylus bowringi (Gray) [31] une réaction cholinestérasique est vue dans le tissu connectif inter-segmentaire, puis elle disparaît. Quand les premiers mouvements de la queue, naturels mais de faible amplitude, sont observés, des structures identiques à la plaque motrice apparaissent.

Elles présentent les propriétés histochimiques typiques et sont localisées à l'extrémité des myotubes, tout près des zones inter-segmentaires. Elles atteignent leur position définitive, à mi-longueur de la fibre musculaire, 15 jours environ avant l'éclosion. Cela correspond aux premiers mouvements vigoureux de la queue. La même chronologie est signalée lors de la régénération de l'appendice.

Pour les Mammifères, la morphogenèse myoneurale n'est pas complète à la naissance. L'ultrastructure de la plaque motrice subit ensuite des modifications et ne devient définitive que la fonction musculaire établie.

Sur des embryons humains [22], les premières jonctions neuro-musculaires apparaissent entre six et dix semaines selon les muscles. La membrane post-synaptique de ces plaques motrices de forme primitive est dépourvue des replis typiques des synapses adultes jusqu'à cinq mois environ.

Dans les semaines suivant la naissance, la gouttière synaptique de la plupart des plaques se creuse encore, les fentes II deviennent progressivement plus profondes, les plis plus proéminents. Quelques ramifications de l'aire synaptique, antérieurement cohérente, prennent également place.

Dans le muscle tibial antérieur du rat les replis de la membrane post-synaptique n'apparaissent que cinq jours après la naissance [66].

3° *Influence du neurone*

Si une compression temporaire du nerf sciatique est pratiquée sur le rat nouveau-né, les jonctions myoneurales immatures ne présentent des replis post-synaptiques qu'entre 16 et 21 jours. Toute compression nerveuse à différentes étapes de la morphogenèse pendant le premier mois, provoque des changements de structure suivis par

démonstration histochimique de l'activité acétylcholinestérasique. Le développement de la membrane post-synaptique se poursuit cependant durant deux ou trois semaines avant d'être interrompu. Ce délai peut être plus long si les sujets sont plus âgés.

Après réinnervation ultérieure, le développement structural de la plaque motrice reprend normalement [70].

Le neurone moteur exerce donc une influence stimulante sur la formation de la membrane post-synaptique de la fibre musculaire. Cette action morphogénétique continue pendant toute la maturation structurale de la plaque motrice chez le rat. Elle est plus longue que l'induction transitoire montrée chez l'embryon par l'activité enzymatique myoneurale [66, 70].

II. Morphogenèse induite chez l'adulte

L'induction nerveuse existe aussi à tout âge lorsque des plaques motrices néoformées se constituent sur la fibre musculaire différenciée. Cela est observé chez le rat, au cours de la régénération nerveuse, dans le tibial antérieur après écrasement du nerf sciatique et dans le sterno-mastoïdien après section nerveuse [21, 24].

Après dégénérescence de la jonction neuro-musculaire, une nouvelle plaque motrice se forme sur la partie antérieurement non différenciée de la fibre musculaire. Ceci correspond à l'échappée d'une fibre du nerf régénéré hors de la gaine originale [59], ou à la ramification d'une fibre nerveuse motrice résiduelle (Coërs et Woolf, 1959, cités par Sissons [63]).

L'ébauche de la plaque motrice commence quand la terminaison axonique pleine de vésicules approche la fibre musculaire. De légères rides ou élévations se forment à la surface de celle-ci. Il y a une augmentation de la densité

cytoplasmique immédiatement au-dessous de la membrane. L'axone devient intimement proche de la cellule musculaire et s'étend dans une légère dépression à sa surface [24, 29]. Les rides superficielles augmentent de longueur et se resserrent à leur base pour former l'ébauche des plissements jonctionnels post-synaptiques.

Les structures normales d'une nouvelle plaque motrice ne s'observent qu'après la ramification de la distribution d'AChE. Dans les expériences rapportées [21, 24], la néoformation d'une plaque motrice ne débute que 15 jours après l'opération et dure 30 jours environ. Mais plus l'animal est âgé, moins de nouvelles jonctions neuro-musculaires sont observées.

B. CROISSANCE

Un examen quantitatif de muscles à imprégnation argentique, chez des chats de 1 à 18 ans, a permis à Tuffery [72] de confirmer l'existence de croissance et dégénérescence des plaques motrices dans le muscle normal. Les plaques étant répertoriées d'après le nombre de ramifications à myéline de l'axone terminal les formant, une variation importante est observée entre muscles et surtout entre jeunes et vieux chats. La rencontre de plaques complexes est plus grande dans le peroneus du cinquième doigt que dans le soleus. Mais dans ces deux muscles, la complexité s'accroît avec l'âge, comme le diamètre des fibres musculaires.

La croissance doit être prise comme une partie du processus d'élaboration des plaques motrices. En même temps, elle peut être considérée comme un essai d'augmenter l'usage de l'aire de contact synaptique, en réponse à :

— une demande de travail musculaire accrue avec la taille et l'état adulte;

— un déclin dans la fonction trophique du neurone moteur:

— une perte croissante de fibres musculaires dans la sénilité.

Des plaques bizarres et des renflements axoniques, pouvant indiquer un processus dégénératif, sont aussi trouvées dans les muscles des animaux les plus âgés. Tuffery considère cependant que croissance et dégénérescence ne sont pas liées causalement et que la dégénérescence conduit à la perte des fibres musculaires.

La dégénération des plaques motrices est difficile à observer naturellement. L'évolution des processus ne peut être suivie qu'au cours de dégénérescence neuromusculaire accidentelle ou provoquée expérimentalement.

C. DÉGÉNÉRESCENCE PROVOQUÉE

La dégénérescence des plaques motrices terminales est reproduite et suivie expérimentalement en pratiquant la section du nerf correspondant à l'échantillon musculaire étudié.

Pour permettre une étude comparative avec la plaque motrice normale, certains auteurs n'ont pratiqué qu'une dénervation partielle du muscle. Ainsi, dans le diaphragme du rat ou de la souris, ce résultat est obtenu par une section unilatérale du nerf phrénique [35, 45, 71].

I. Dégénérescence de l'axone terminal

Quelques heures après la section nerveuse, toutes les plaques sont normales. Peu à peu, elles subissent des détériorations structurales se rapportant d'abord aux ramifications axonales terminales.

Celles-ci se rompent en petits morceaux, par suite de la fragmentation du contenu de l'axoplasme. Parallèlement,

les vésicules synaptiques se groupent et se fragmentent. Quelques-unes peuvent s'échapper dans la gouttière de jonction [30]. La terminaison totalement désintégrée ne montre plus que des précipitations denses d'électrons dans la plaque nervée [45].

Au contraire, la cellule de Schwann devient très active. Ses prolongements s'étendent dans les gouttières synaptiques et entourent les fragments axoniques. Ceux-ci sont comme ingérés et digérés peu à peu. Ils forment des corps résiduels granuleux dans le cytoplasme de la cellule de Schwann dont les prolongements prennent alors la place des ramifications nerveuses.

Nickel et Waser [45] ont étudié la désintégration de l'axone terminal dans les plaques motrices du diaphragme de la souris. Le devenir des vésicules synaptiques est suivi grâce à une coloration spécifique (zinc iodide osmium coloration). La présence de vésicules colorées dans les cellules de Schwann un jour après dénervation et leur disparition deux jours plus tard a permis à ces auteurs de conclure que l'axone est métabolisé par la cellule de Schwann au cours de la dégénérescence.

Dans les muscles de la patte de souris, l'axone est totalement absent au niveau de la plaque motrice à la fin de la première semaine suivant la section nerveuse [59]. A partir de cet instant, se produit une rétraction des cellules de Schwann et des cellules épithéliales périneurales. Elles seront remplacées progressivement par de nombreuses fibrilles de collagène.

II. Modifications ultrastructurales de la fibre musculaire

Avec un temps de retard sur la dégénération nerveuse, l'appareil sous-neural de la plaque motrice subit des détériorations. Dès que la fragmentation axoplasmique

est terminée, il est facile de constater que l'auge formée à la surface de la fibre musculaire par la fente synaptique I est moins profonde. Les replis de jonction sont réduits et, par là, même les fentes II deviennent plus larges.

Simultanément, la coloration histochimique apparaît au microscope optique de plus en plus irrégulière, ce qui traduit une diminution de la capacité fonctionnelle enzymatique de la plaque motrice. L'appareil sous-neural tend peu à peu à se niveler. Les gouttières secondaires II ne sont plus évidentes quand les traces de l'axoplasme dans les cellules de Schwann disparaissent [30]. Alors l'activité acétylcholinestérasique de la plaque dégénérée est très réduite.

La membrane basale remplissant les fentes secondaires n'est altérée à aucun moment, au cours de ce processus dégénératif. L'épaississement de la membrane plasmique en ce point de la fibre musculaire persiste également.

Dans la sole de la synapse en dégénérescence, sont observées une augmentation du nombre des grappes ribosomales en même temps qu'une perte de vésicules sarcoplasmiques.

Si la dénervation est prolongée dans le temps, une prolifération nucléaire sera observée avec migration à partir de la position sarcolemmique. Une vacuolisation avec dégénérescence des myofibrilles précèdera l'infiltration conjonctive.

III. Considérations chronologiques

Les premières altérations nerveuses observées au niveau des plaques motrices n'apparaissent pas immédiatement après la section du nerf. La période durant laquelle l'agencement structural reste intact peut être de plusieurs

heures, voire quelques jours, selon les préparations neuro-musculaires choisies.

La section du nerf phrénique à deux niveaux montre qu'une plus grande longueur du moignon nerveux périphérique retarde le début des modifications structurales [41]. D'autre part, la désintégration des plaques motrices situées près de l'entrée du nerf dans le muscle se produit avant celle des plaques à l'intérieur de la masse.

La dégénérescence de la jonction neuro-musculaire serait donc amorcée par un signal allant de la lésion aux terminaisons nerveuses. La période durant laquelle les plaques restent normales serait alors le reflet du temps nécessaire au signal pour parcourir le moignon isolé.

Nous avons vu qu'un nouveau délai plus bref est nécessaire après l'atteinte nerveuse pour observer des modifications musculaires importantes au niveau de la synapse. Celles-ci n'apparaissent qu'après la fragmentation complète de l'axone et son ingestion par les cellules de Schwann.

Le neurone pourrait avoir un effet régulateur sur l'altération de la partie post-synaptique, c'est-à-dire la membrane musculaire. Comme la dénervation par anesthésie ne modifie pas la structure de la jonction neuro-musculaire, des agents chimiques autres que l'ACh sont tenus pour responsables de cet effet. Cette considération est à mettre en parallèle avec l'influence stimulante du neurone moteur sur la morphogenèse de l'appareil sous-neural.

Nous pouvons conclure que la dénervation d'un muscle entraîne la perte de l'intégrité de ses plaques motrices. Celle-ci se traduit par une dégénérescence proprement dite des terminaisons neuroniques et une dédifférenciation locale de la plaque musculaire. Ces processus peuvent se stabiliser et alors le phénomène inverse de régénérescence après réinervation s'observe.

D. RÉGÉNÉRESCENCE

L'étude, sur plusieurs semaines, des changements ultrastructuraux se produisant dans les jonctions neuromusculaires, après section nerveuse, permet de suivre les étapes de la réinervation musculaire. Les phénomènes de régénération des plaques motrices ont fait l'objet de nombreux travaux expérimentaux pratiqués principalement sur les Rongeurs [59, 24, 35].

1° Régénérescence nerveuse

Au cours de la dégénérescence de l'appareil sous-neural apparaissent des bourgeons axoniques de retour, si la section nerveuse a été pratiquée près de l'entrée du nerf dans le muscle. Les premiers s'observent dès la troisième semaine; ils sont plus nombreux quatre semaines après la section du nerf dans la patte de la souris [59]. Tous renferment quelques vésicules synaptiques de taille variable. Les petites terminaisons d'axones progressent et s'apposent sur l'appareil sous-neural partiellement préservé d'anciennes plaques motrices. Les replis sont recouverts de minces prolongements cellulaires de Schwann soutenus, pour la plupart, par des fibrilles de collagène.

Dès cet instant, des potentiels miniatures peuvent être enregistrés au niveau de ces plaques en état de régénération [24]. Ceci montre que la fonction physiologique est rétablie dès que la terminaison nerveuse est en contact avec la fibre musculaire et avant que la plaque motrice ait retrouvé sa structure normale.

2° Régénérescence globale

Dans les semaines suivantes, la gouttière synaptique pratiquement comblée s'approfondit, les fentes secondaires s'allongent et deviennent plus étroites. Ainsi,

graduellement, un nombre croissant de replis sous-neuraux vient au contact des nouveaux axones terminaux.

A 24 semaines après section nerveuse pour les muscles de la patte de souris [59] et à 30 semaines pour le diaphragme de rat [35], toutes les jonctions neuro-musculaires étudiées présentent le type de plaque motrice « mûre ». Koening et Pecot-Dechavassine signalent [24] des structures normales dès le 20e jour après section nerveuse dans le sterno-mastoïdien de rat.

Aucune nouvelle formation ultrastructurale n'est observée au microscope électronique. Cependant, Lüllmann-Rauch [35] indique, dans la majorité des axones régénérés, la présence de vésicules isolées de 900 à 1 200 Å (dense core vesicles) dont la nature et le rôle restent à démontrer.

Conclusion

Dans les conditions expérimentales, la restauration de la transmission neuro-musculaire est faite par réinervation de l'appareil sous-neural préservé d'anciennes jonctions. La persistance de prolongements de cellules de Schwann et de cellules épithéliales péri-neurales, au voisinage de plaques dénervées, apparaît jouer un rôle majeur en guidant le retour des axones aux vieux sites d'innervation.

Ces considérations confirment la possibilité de la restauration de fonction du muscle dénervé par implantation directe du bout proximal dans le tissu musculaire. Elle a même été réussie chez le chat, dans le muscle dénervé, dix semaines et même six mois auparavant [60]. L'électromyographie, l'histologie et l'histochimie du

muscle à nerf implanté indiquent que, chroniquement dénervé, le muscle garde encore la possibilité de recouvrer ses fonctions motrices et sensorielles. Une application de cette technique à la suture de nerfs périphériques, dans certains cas cliniques, est envisageable.

CHAPITRE QUATRIÈME

COMPOSANTS FONCTIONNELS DE LA PLAQUE MOTRICE

La microscopie électronique permet d'établir des relations entre la structure cellulaire et le macromoléculaire de la biochimie et de la physiologie. Ainsi est mis en évidence le lien étroit existant entre structure et fonction.

A. THÉORIE DE LA TRANSMISSION NEURO-MUSCULAIRE

Les arguments expérimentaux en faveur de l'intervention de l'acétylcholine (ACh) sont nombreux :

— une injection intra-artérielle d'une dose suffisante d'ACh déclenche la contraction musculaire;

— l'excitation d'un nerf moteur libère de l'ACh;

— la fatigue musculaire au cours d'une excitation prolongée du nerf évolue parallèlement avec une réduction des quantités d'ACh libérées;

— l'ésérine et les anticholinestérasiques renforcent les effets de l'excitation du nerf;

— après injection de curare, la plaque motrice devient insensible à l'ACh qui continue à se former pendant l'excitation. Le curare est combiné à la protéine musculaire et forme un blocage post-synaptique;

— les anticholinestérasiques ont un rôle anticurarisant. L'ACh formée et non détruite s'accumule et entre, dans certaines mesures, en compétition avec le curare vis-à-vis de la protéine musculaire.

Le processus chimique de la transmission de l'influx nerveux au niveau de la synapse neuro-musculaire peut être schématisé dans les phases principales suivantes :

— arrivée de l'influx à la terminaison nerveuse motrice avec libération d'ACh médiateur chimique;

— dépolarisation de la plaque motrice par l'ACh;

— départ du potentiel d'action dans la région voisine de la fibre musculaire.

Un délai s'observe entre l'arrivée d'une impulsion à la terminaison nerveuse motrice et sa propagation dans la fibre musculaire. Ce délai synaptique résulte de la somme de durées nécessaires :

— à la libération d'ACh;

— à son passage à travers l'espace synaptique;

— au développement du potentiel synaptique jusqu'à un niveau critique.

Les molécules d'ACh libérées par le potentiel d'action nerveux diffusent à travers l'espace synaptique et atteignent la membrane post-synaptique, se combinent avec certains sites spécifiques récepteurs. Cette combinaison est suivie d'une augmentation de la perméabilité ionique de la membrane musculaire qui déclenche un changement local de potentiel, le potentiel de plaque. Quand cette dépolisation de la plaque motrice atteint le seuil d'excitation au repos de la membrane voisine, un potentiel d'action musculaire est créé. Celui-ci se propage sur la longueur de la fibre et par le système T intracellulaire, provoquant les mécanismes de contraction.

B. MÉDIATEUR CHIMIQUE

Ce qualificatif est celui habituellement donné à l'ACh dont l'action effectue la transmission entre le nerf et le muscle. Il évoque la médiation, c'est-à-dire la participation des deux parties composantes de la plaque. Le terme « transmetteur » (transmitter) montrerait mieux le rôle contraignant de l'ACh.

1° Formation

Les fibres cholinergiques renferment en quantité appréciable l'ACh, 10 à 20 μg par gramme dans le nerf phrénique (Mac Intosh, 1941, cité par Malmejac [39]), mais aussi des enzymes, la choline acétyl-transférase et des cholinestérases. La choline acétyl-transférase est nécessaire à la synthèse de l'ACh à partir de choline et d'acétyl CoA. L'AChE hydrolyse le médiateur chimique de la synapse.

Synthétisés dans le corps du neurone, ces éléments sont véhiculés par un courant axoplasmique descendant chaque fibre vers les terminaisons [47]. C'est en effet à leur niveau que sont observées les plus fortes concentrations, en particulier l'ACh. Ceci est confirmé par une haute centrifugation de tissu cérébral qui indique la plus grande concentration d'ACh dans la fraction contenant le plus de terminaisons nerveuses isolées.

La choline (triméthyl oxetyl ammonium) est un constituant normal du liquide extracellulaire. La faible quantité utilisable dans l'axone indique l'existence d'un mécanisme transportant la choline de l'espace extracellulaire dans les sites intracellulaires d'acétylation [75]. En présence d'hémicholinium, le taux d'ACh libérée tombe rapidement. Ces bases quaternaires montrent une certaine toxicité prouvant quelque interférence dans les

mécanismes cholinergiques. Cette drogue en compétition avec la choline peut agir comme inhibiteur du transport.

2° Libération

Il a été souvent démontré que tous les effets de l'influx nerveux peuvent être reproduits par application directe d'ACh sur les fibres musculaires. Ce sont sur ces nombreuses expérimentations que reposent les fondements de la théorie de la transmission de l'influx nerveux où l'ACh est un intermédiaire chimique.

Par électrophorèse le médiateur a pu être libéré au niveau de la plaque motrice en quantités contrôlées et pendant des temps de l'ordre d'une fraction de milliseconde. Une micropipette, avec une pointe d'un diamètre inférieur au micron, remplie d'une solution concentrée d'ACh, est appliquée à quelques microns de la synapse neuro-musculaire. Des ions ACh sont éjectés en appliquant un voltage positif pulsé de l'intérieur. La quantité minimale de médiateur pour provoquer un potentiel d'action musculaire chez la grenouille est de l'ordre de 10^{-16} moles [10].

Même au repos, les terminaisons nerveuses libèrent spontanément de l'ACh. Ces décharges alléatoires — minipotentiels de plaque — sont le fait d'impacts hasardeux sur la région post-synaptique. Ils traduisent une activité locale spontanée, d'intensité bien inférieure au seuil de la contraction musculaire. Ils sont d'amplitude invariable, même quand leur fréquence d'apparition est modifiée, donc ils sont produits par une quantité constante d'ACh ou quantum.

Dans tous les cas, le médiateur est délivré en paquets faits d'un nombre égal de molécules. La quantité d'ACh montre cependant une corrélation positive avec la taille des plaques motrices, en particulier avec celle des termi-

naisons nerveuses [28]. La taille des quanta n'est jamais affectée par quelque processus expérimental : drogues, changements d'environnement ionique, température, différence osmotique. Par contre, leur fréquence dépend étroitement des facteurs qui changent les conditions physiologiques des terminaisons nerveuses.

Le potentiel synaptique est produit par la libération simultanée d'un très grand nombre de quanta d'ACh, alors que le potentiel miniature n'est dû qu'à un seul quantum.

3° Localisation intracellulaire

La centrifugation différentielle combinée à des centrifugations avec gradient de densité a été appliquée à des homogénats de cellules cérébrales. 70 à 75 % d'ACh se trouvait dans la couche où sédimentaient des particules de 0.02 à 0.08 μ : « synaptosomes de Whittaker » [73]. Au microscope électronique, ces éléments sont apparus comme des terminaisons nerveuses. Leur rupture libère des vésicules plus petites, de 400 à 500 Å de diamètre, identifiables aux vésicules synaptiques. Elles contiennent une fraction notable de l'ACh des « synaptosomes ». Outre les vésicules synaptiques, ils renferment aussi de l'ACh libre, de la choline acétyl-transférase, de la noradrénaline et de nombreux acides aminés.

Depuis de nombreuses années, il a été établi l'hypothèse selon laquelle les vésicules synaptiques représentent la forme de stockage de médiateur chimique (Del Castillo et Katz, 1954 [74]). Si celles-ci contiennent la même quantité de substance, la charge de chacune d'elles pourrait correspondre à un quantum. Ainsi les vésicules synaptiques seraient le support morphologique des quanta.

Des confirmations expérimentales de ces hypothèses peuvent être rapportées.

Première expérience :

Des photographies électroniques de terminaisons nerveuses du diaphragme de rat, prises avant et après stimulation nerveuse prolongée, permettent de suivre les modifications ultrastructurales.

Les mitochondries sont affectées, mais c'est surtout la forme et la distribution des vésicules synaptiques qui varient énormément. Les effets de la stimulation sont contrôlés et enregistrés par des micro-électrodes intracellulaires dans le muscle [20].

Le nombre de vésicules synaptiques, dans la partie terminale du nerf, à moins de 1 800 Å des gouttières synaptiques, est significativement plus grand 2 à 4 minutes après stimulation que dans les préparations témoins. De même, leur volume est réduit de manière significative.

L'expérience peut être reprise en mettant en présence de la préparation, pendant sa stimulation, un composé inhibant la synthèse d'ACh, l'hémicholinium.

Il est alors observé une plus grande réduction du volume des vésicules synaptiques. Leur nombre est également moins important que dans les préparations non stimulées.

L'estimation du volume est faite à partir des grand et petit diamètres du profil vésiculaire. Les analyses de la distribution de ces deux dimensions confirment l'aspect sphéroïdal des vésicules synaptiques.

Deuxième expérience :

Le muscle pectoral cutané de Rana pipiens est disséqué avec son innervation intacte et baigné ensuite dans une

solution de Ringer contenant des ions calciques libres. Les mini-potentiels de plaque motrice sont enregistrés constamment. Si est ajoutée au bain une solution de 0,01 ml de venin d'araignée Veuve noire [8], leur fréquence augmente grandement puis diminue graduellement pendant 30 à 40 minutes jusqu'au niveau normal.

Les plaques motrices expérimentales ont la même structure d'ensemble que celles de contrôle. Mais leurs terminaisons nerveuses ne contiennent pratiquement plus de vésicules synaptiques.

Que deviennent les vésicules ? Au vu de cette expérience, il est impossible de répondre, mais il apparaît que la vésicule synaptique et le quantum sont équivalents.

Troisième expérience :

La toxine tétanique perturbe les processus de libération du médiateur chimique. Hubbard et Laskowski [19] ont démontré une augmentation du nombre des vésicules dans les terminaisons nerveuses synaptiques du diaphragme de rats présentant le tétanos. D'autre part, il est à noter dans certaines terminaisons un nombre accru de mitochondries et la densité plus élevée de leur matrice.

Ainsi donc, une accumulation d'ACh se traduit parallèlement par un plus grand nombre de vésicules synaptiques. Ceci confirme encore leur rôle de réserve du médiateur chimique.

Le petit réservoir d'ACh immédiatement libérable est constamment reconstitué à partir d'une beaucoup plus grande réserve de quanta, elle-même approvisionnée par synthèse biochimique.

4° Variations pendant la stimulation nerveuse

Des études plus récentes, sur les modifications ultrastructurales subies par les plaques motrices après stimu-

lation nerveuse, viennent confirmer la nature et le rôle des vésicules synaptiques.

a) *Formation et devenir des vésicules synaptiques*

Après 6 à 8 heures de stimulation, les terminaisons nerveuses de la grenouille sont presque complètement dépourvues de vésicules et de médiateur chimique. La plus grande libération se fait dans les quatre premières heures, et alors, 80 % de fibres nerveuses sont dépourvues à 80 % d'ACh.

Quand une peroxydase extraite du raifort est présente dans le milieu de bain, les terminaisons des préparations stimulées montrent beaucoup de vésicules contenant la peroxydase. Par contre, les préparations témoins ne renferment que quelques vésicules normales.

Le fait qu'après 4 heures, le nombre de vésicules n'a pas remarquablement changé et que 45 % d'entre elles renferment la peroxydase, permet aux auteurs de conclure qu'elles sont continuellement reformées à partir de l'axolemme [7].

La même équipe [6] a repris ces expériences pour mieux préciser le devenir, au cours de stimulations nerveuses, des vésicules et de leur contenu.

— Les potentiels des plaques motrices font l'objet d'un enregistrement intracellulaire systématique, afin de chiffrer la quantité de médiateur émis par les terminaisons.

— A la fin des stimulations, les préparations nerf-muscle sont plongées dans une solution de venin d'araignée pour déterminer la quantité de médiateur restant.

— D'autre part, la peroxydase ou le dextran sont ajoutés au bain et utilisés comme traceurs pour détecter la formation de vésicule à partir de l'axolemme.

Après 4 heures, à raison de deux stimulations par seconde, beaucoup de nouvelles vésicules se sont formées. quantité de médiateur libéré dans la synapse est plusieurs fois supérieure au stock initial.

Après 20 minutes, à raison de dix stimulations par seconde, les terminaisons nerveuses sont dépourvues de vésicules et de médiateur. Mais une heure de repos suffit à la préparation pour présenter un renversement morphologique: beaucoup de vésicules et le stock d'ACh partiellement reconstitué.

Les vésicules synaptiques se fondent, pendant la stimulation, au niveau de la membrane axonique. Après la stimulation, elles se reforment à partir de cette dernière et ces nouvelles vésicules peuvent à nouveau stocker et libérer le médiateur chimique.

b) *Recyclage de la membrane vésiculaire*

Quand les nerfs moteurs du couturier de grenouille sont isolés et excités à une fréquence de 10 Hz [17], les vésicules synaptiques sont temporairement absentes. La quantité totale de membranes axonique et vésiculaire reste constante pendant la stimulation. La déplétion résulte apparemment d'une redistribution plutôt que d'une disparition de la membrane.

Au bout d'une minute de stimulation, l'absence du tiers de membrane vésiculaire est presque équilibré par un épaississement de l'axolemme. Ceci implique que la membrane vésiculaire se déplace rapidement à la surface, comme si les vésicules libéraient leur contenu de médiateur par exocytose.

Après 15 minutes, les 2/3 des vésicules vidées sont largement compensés par l'apparition de nombreuses citernes (cisternae) [17] limitées par une membrane irrégulière. Si le muscle est alors laissé au repos, les

citernes laissent la place à de nouvelles vésicules. La membrane des vésicules synaptiques premières est donc recyclée en nouvelles vésicules.

Quand les muscles sont trempés dans la peroxydase, le traceur pénètre d'abord la citerne formée pendant la stimulation. Il entre ensuite en grande partie dans les vésicules réapparues pendant le repos.

Confirmation est donc apportée que la membrane vésiculaire, ajoutée à la surface, est arrachée en tant que citerne. Celle-ci se divise ensuite pour donner les nouvelles vésicules.

Les muscles dont les vésicules renferment le traceur, lavés pour enlever la peroxydase extracellulaire, sont stimulés à nouveau. Le traceur disparaît des vésicules sans apparaître dans les nouvelles citernes formées pendant la deuxième stimulation.

Le recyclage de la membrane vésiculaire ne se fait donc que dans un sens: de la surface, par les citernes, jusqu'aux nouvelles vésicules.

c) *Mécanisme de surface*

Il serait intéressant de connaître le mécanisme de formation des citernes. Les vésicules synaptiques ne semblent pas retourner directement de la surface pour former les citernes. D'autre part, il n'a jamais été signalé de relation étroite de contiguïté entre elles et la membrane plasmique de la terminaison nerveuse.

Heuser et Reese [17] signalent la présence d'organites mal définis (coated vesicles) au niveau de certaines synapses soumises à des excitations répétées. Ils se présentent comme de petites vésicules ne contenant pas de médiateur chimique. Ils prolifèreraient aux régions des terminaisons recouvertes des prolongements cyto-

plasmiques de Schwann, c'est-à-dire à l'opposé de la fente synaptique.

Pendant l'excitation nerveuse, ces vésicules de recouvrement apparaissent à plusieurs niveaux de coalescence avec les citernes et peuvent emmagasiner la peroxydase.

Ces observations permettent de suggérer qu'elles représentent le véritable mécanisme intermédiaire pour l'arrachement de la membrane des vésicules synaptiques à partir de la membrane plasmique.

Ainsi pendant la stimulation, les compartiments intracellulaires de la synapse neuro-musculaire changent de forme et emmagasinent la protéine extracellulaire. La membrane des vésicules ajoutée à la surface pendant l'exocytose est arrachée par les « coated vesicles » et reformée en nouvelles vésicules synaptiques grâce aux citernes intermédiaires.

C. SITES RÉCEPTEURS

L'ACh libérée diffuse à travers les gouttières synaptiques. Elle active la membrane plasmique musculaire dont la perméabilité aux ions est augmentée. Elle sera rapidement détruite après être fixée dans l'appareil sous-neural.

1° Mise en évidence - Rôle

Des récepteurs cholinergiques existent *in vivo* comme *in vitro*, sur toute la longueur de la fibre musculaire striée. Plusieurs expériences [56] montrent qu'une dépolarisation s'étend le long de la membrane plasmique de la fibre musculaire quand celle-ci est au contact d'ACh. Le fait de l'amputer de sa région post-synaptique ne change rien au phénomène. Cette sensibilité extra-synap-

tique est cependant trop faible pour être mesurée. Ainsi ces récepteurs n'apparaissent pas avoir de fonction dans la propagation du potentiel d'action.

Les pics de chémosensibilité sont rassemblés dans la surface post-synaptique à quelques microns de la terminaison nerveuse. Un maximum de réponse peut être obtenu quand l'ACh est libérée à 40 μ de la plaque motrice. Cela est le fait de la diffusion à la surface post-synaptique immédiate [53]. Les sites de réception du médiateur chimique sont principalement localisés à la membrane de la sole synaptique.

L'action de l'ACh sur celle-ci ne peut se concevoir que sous forme d'un contact direct. Il s'agit d'une fixation du médiateur sur certaines molécules d'où résulte une modification des propriétés membranaires. La substance réceptrice se trouve à la surface extérieure de la membrane. En effet, seule l'ACh extracellulaire est active puisqu'une injection dans la fibre musculaire est sans effet [10].

L'ACh ayant diffusé, se fixe donc sur ces sites récepteurs et forme une combinaison qui fait passer la membrane de l'état de repos en activité. Le blocage de la transmission neuro-musculaire par le curare est expliqué par la formation d'un complexe substance réceptrice-curare qui empêche l'ACh d'agir.

2° Nature

La qualité des sites récepteurs de la membrane post-jonctionnelle ne peut être établie précisément par les données pharmacologiques. Leur nature protéinique est cependant certaine [64, 18]. Hu [18] les analyse et observe en outre une structure macromoléculaire contenant l'ion phosphate. Le récepteur peut être considéré, selon lui, comme un complexe calcique d'une macro-

molécule phosphatique et d'une protéine.

Les tentatives d'extraction par le chloroforme et le méthanol, de purification sur colonnes de Sephadex notamment [31], d'isolation du fixateur cholinergique, n'ont pas permis de la définir exactement.

Par traitement de diaphragme de souris avec un mélange d'eau et de glycérol, Lievremont et Pascaud [33] ont extrait un composé présentant beaucoup de propriétés du récepteur. Son analyse a révélé une nature lipoprotéinique. La fraction protéinique qui présente des propriétés enzymatiques, étant exclusivement associée avec des phospholipides, rendrait compte des propriétés cholinergiques.

Les molécules d'ACh se fixent au niveau de molécules de protéines complexes où l'on retrouve toujours du phosphore. Il apparaît surtout intéressant de connaître leur répartition et leur importance sur la surface post-synaptique.

3° Répartition

Les techniques modernes permettent un comptage *in situ* des molécules de récepteur cholinergique. Il est nécessaire de trouver un agent qui s'y lie irréversiblement avec une haute spécificité [2]. Cet agent marqué par un élément radioactif sera détecté par autoradiographie cellulaire et comptage au scintillateur en phase liquide. L'α bungaro-toxine du venin de serpent *Bungariens multicinctus* présente les propriétés désirées. Elle est utilisée le plus souvent marquée au tritium.

Il a pu ainsi être établi une analyse des composants fonctionnels de la plaque motrice.

1. Le nombre de récepteurs est égal au nombre de centres cholinestérasiques. Ces derniers sont dénombrés par des techniques citées ultérieurement.

2. Si toutes ces molécules sont sur la surface post-synaptique, elles présentent une densité d'environ 10 000 par μm^2.

3. Comme pas plus de 6.10^6 molécules d'ACh sont libérées par impulsion dans la plaque motrice du diaphragme de rat, il y a environ cinq récepteurs cholinergiques par molécule de médiateur valable pour la transmission. La réserve de récepteurs fonctionnels n'est donc pas substantielle.

D. DESTRUCTION DU MÉDIATEUR. LES ESTÉRASES

Un important système enzymatique est présent dans les muscles squelettiques striés des Mammifères. D'importantes études ont analysé les nombreuses techniques de localisation des systèmes enzymatiques au niveau de la plaque motrice. Les auteurs [13, 9] discutent leurs avantages et inconvénients, leur spécificité et apportent de nombreuses observations cytochimiques. Parmi les nombreuses estérases, les cholinestérases non spécifiques et l'acétylcholinestérase qui hydrolysent les esters de la choline, prennent une place dans la transmission neuro-musculaire.

1° Localisation de l'acétylcholinestérase

La concentration cholinestérasique est élevée dans les zones du muscle où sont groupées les plaques motrices. Ne disparaissant pas après dégénérescence nerveuse motrice, elle est donc localisée sur la fibre musculaire essentiellement.

Il est à noter que les jonctions neuro-musculaires des fibres cloniques montrent une plus grande activité cholinestérasique que celle des fibres toniques. Cela confirme la différence fonctionnelle des deux types de fibres musculaires [16].

L'AChE est associée aux membranes pré- et post-synaptiques, mais avec une beaucoup plus grande activité à la dernière [46, 29, 68, 2, 75]. Les cholinestérases non spécifiques, en faible concentration à ces endroits, sont décelées dans les cellules de Schwann. La plus intense coloration histochimique spécifique à l'AChE est localisée dans la région de la membrane post-synaptique ou dans la zone de plus grande densité électronique sous-sarcolemmique [68]. Les replis de jonction sont riches en enzymes; les plus grands dépôts de réaction se produisent à leur extrémité [46].

Lentz [29] localise, chez le lézard, l'AChE dans des tubovésicules membraneuses du sarcoplasme sous-jacent en liaison avec le sarcolemme.

Il est à noter qu'aucune activité enzymatique n'a été trouvée dans l'espace synaptique ni en association avec les vésicules de l'arborisation terminale.

2° Activité enzymatique

Les molécules d'AChE, dans les plaques motrices individualisées de muscles squelettiques de souris et d'autres Vertébrés, ont pu être énumérées sur la membrane post-synaptique [2]. La méthode repose sur l'autoradiographie cellulaire et la réaction de l'AChE avec le D.F.P. radioactif (di-isopropyl fluoro-phosphate). Cet anticholinestérasique de synthèse marqué se fixe et inhibe, comme l'ésérine, la molécule d'enzyme.

Il a été établi une valeur moyenne de 10^8 sites actifs par plaque motrice — 2,4 10^7 chez la souris [42] —, soit

un peu plus que le nombre de molécules de médiateur libérées par influx (6.10^6).

Namba et Grob [42, 44] ont chiffré l'activité cholinestérasique de la plaque motrice du muscle squelettique chez le rat et l'homme. Les travaux portent sur des préparations de membrane musculaire isolée. Ainsi l'activité est localisée alors dans la plaque motrice sans contamination de cholinestérases des autres composants du muscle.

Avec des inhibiteurs et substances spécifiques, il est montré que l'activité cholinestérasique des plaques motrices, due pour 90 % à l'AChE, ne représente que 20 % de celle de tout le muscle tibial du rat et 2 % environ de celle de l'intercostal humain.

L'ACh est un corps stable mais, dès sa libération dans l'organisme, a lieu son hydrolyse catalysée par l'AChE. Elle ne se produit que pour des concentrations en ACh très faibles, sinon il y a inhibition de l'enzyme.

La cholinestérase d'une plaque motrice décompose 2,69 10^8 molécules d'ACh par milliseconde dans l'intercostal de rat. Pour le même muscle de l'homme, cette valeur n'est que 1,21 10^8. Dans un temps de l'ordre de la milliseconde, une molécule d'enzyme détruit une molécule d'ACh. La cholinestérase régénérée est donc immédiatement réutilisable pour un nouveau cycle de réaction.

Conclusion

L'étude histochimique des composants fonctionnels des plaques motrices des muscles squelettiques striés peut être schématisée par :

— une concentration de quanta de médiateur dans les terminaisons nerveuses pré-synaptiques;

— une fine mosaïque de sites récepteurs et de sites enzymatiques sur toute la membrane post-synaptique de la fibre musculaire.

CONCLUSION

La plaque motrice est une synapse spécialisée. Elle est formée par l'étalement de la terminaison nerveuse motrice et de ses annexes sur une partie différenciée et démultipliée de la surface de la fibre musculaire. Ses éléments pré-synaptiques et post-synaptiques constituent un tout bien cimenté par la membrane basale.

L'étude ultrastructurale révèle un important chondriome et une abondance de vésicules spécifiques concentrant le médiateur chimique de la transmission neuromusculaire. Il reste à préciser la nature et la signification des vésicules plus volumineuses, à centre dense, rencontrées dans les plaques motrices en voie de dégénérescence. De même, l'origine des organites intervenant dans le recyclage de la membrane vésiculaire, n'est pas encore bien définie.

La nature biochimique des sites récepteurs fixant la libération du médiateur a fait l'objet de nombreuses recherches, mais elle n'est pas déterminée exactement. Leur agencement avec les sites enzymatiques dans la membrane post-synaptique reste inconnu.

Le neurone a une influence prépondérante sur la formation et l'intégrité de la plaque motrice. L'origine des perturbations de la fonction motrice peut être cherchée dans les troubles de la transmission synaptique. Chez l'homme, la poliomyélite et la sclérose atrophique latérale sont dues à la dénervation du muscle. La notion d'unité motrice contribue à expliquer certains désordres et lésions musculaires.

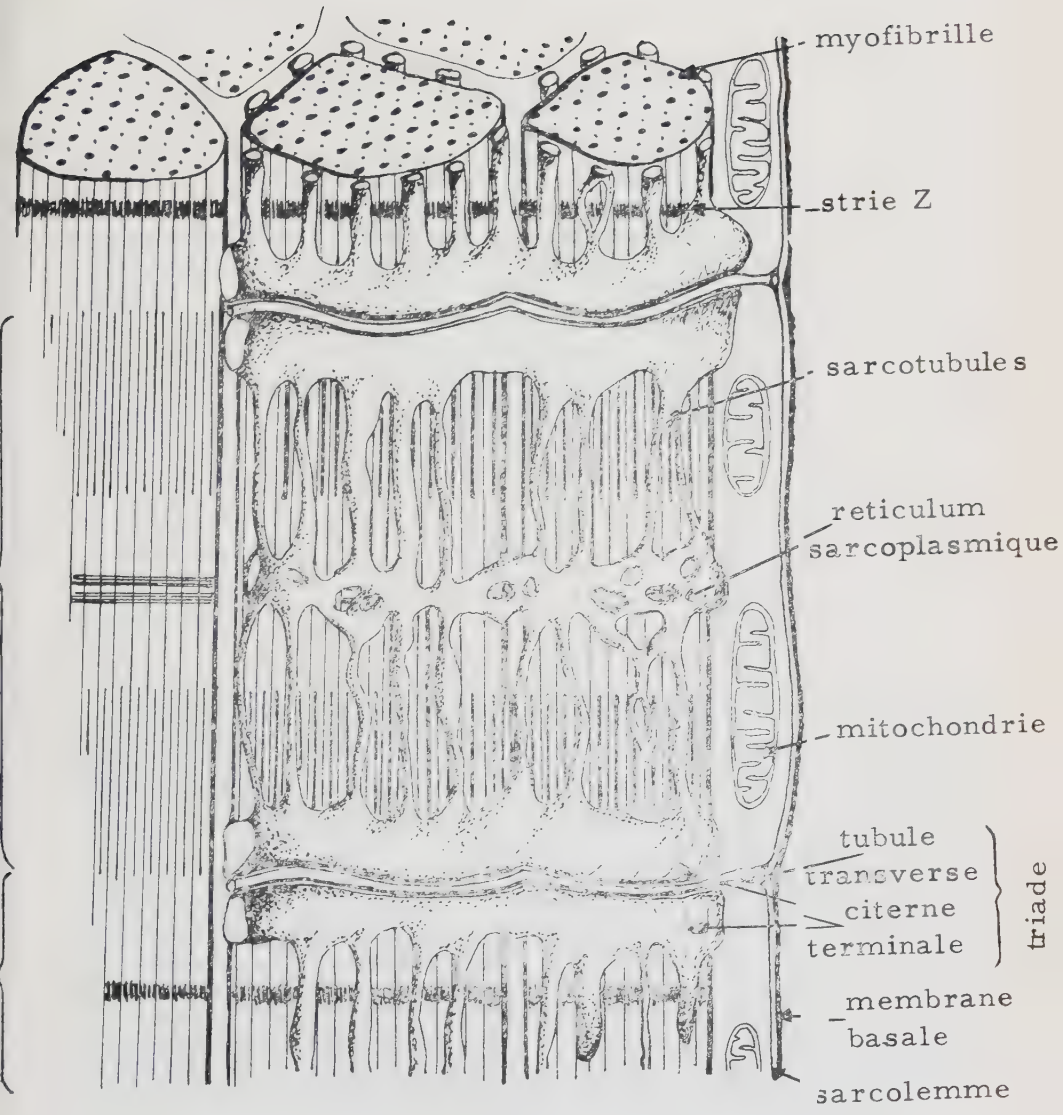

Fig. 1. Le reticulum sarcoplasmique des cellules musculaires striées squelettiques des Mammifères.
[D'après BLOOM et FAWCETT-1968, légèrement modifié in POIRIER (J.) et CHEVREAU (J.)].

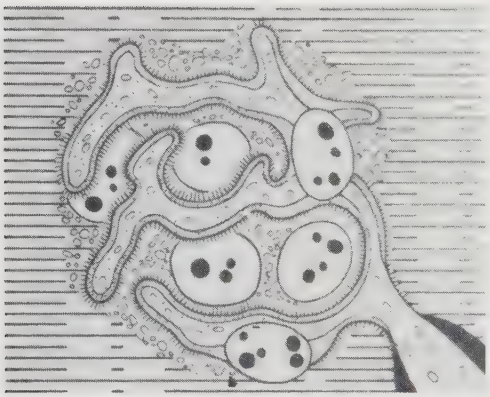

FIG. 2. — Schéma d'une plaque motrice à la surface de la fibre musculaire.
[D'après COUTEAUX (R.) in BLOOM et FAWCETT, 1968]

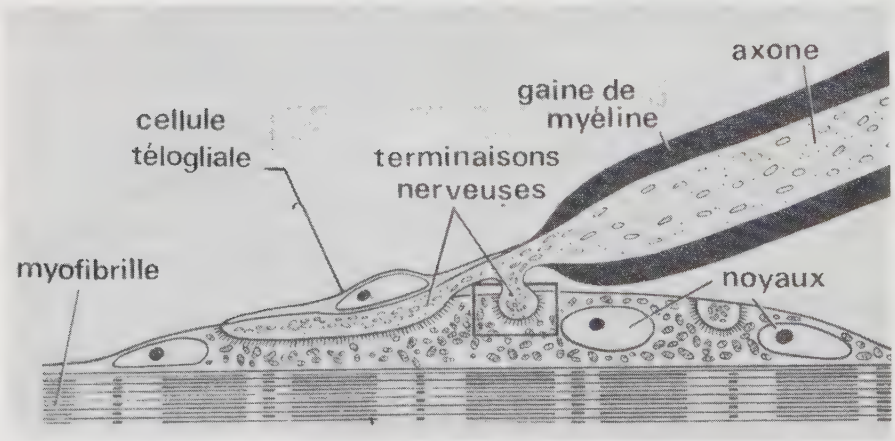

FIG. 3. — Schéma histologique dans l'axe de la fibre.
[D'après COUTEAUX (R.) in BLOOM et FAWCETT, 1968]

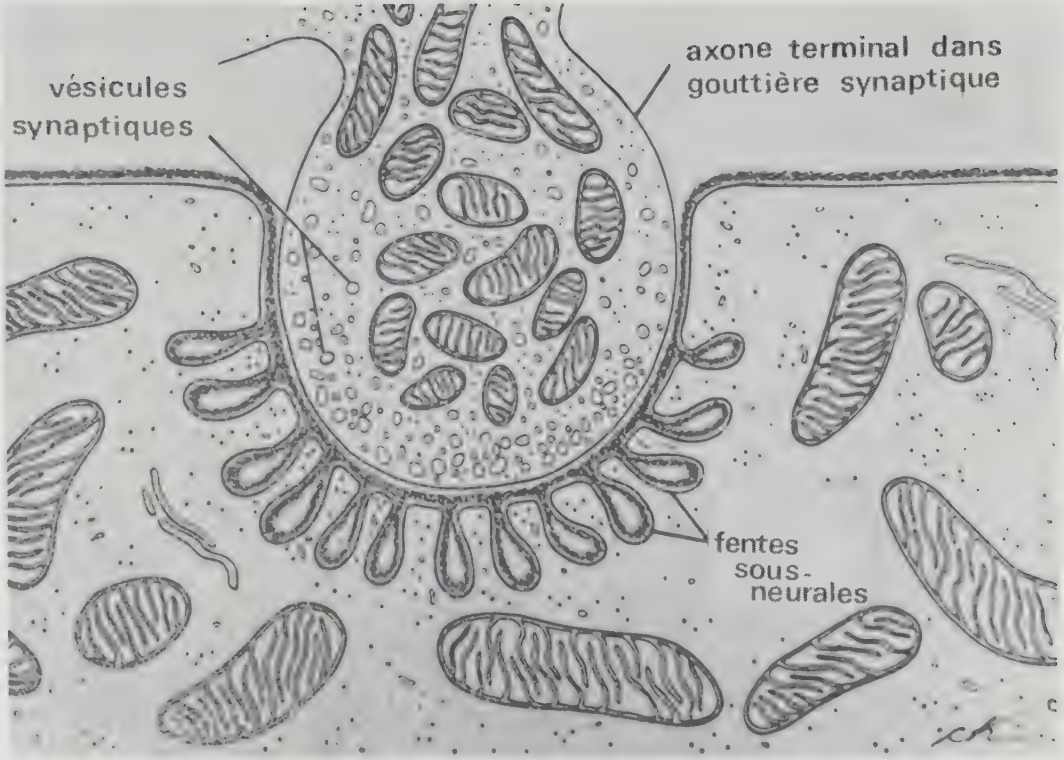

FIG. 4. — Schéma d'une terminaison synaptique
[D'apres COUTEAUX (R.) in BLOOM et FAWCETT, 1968]

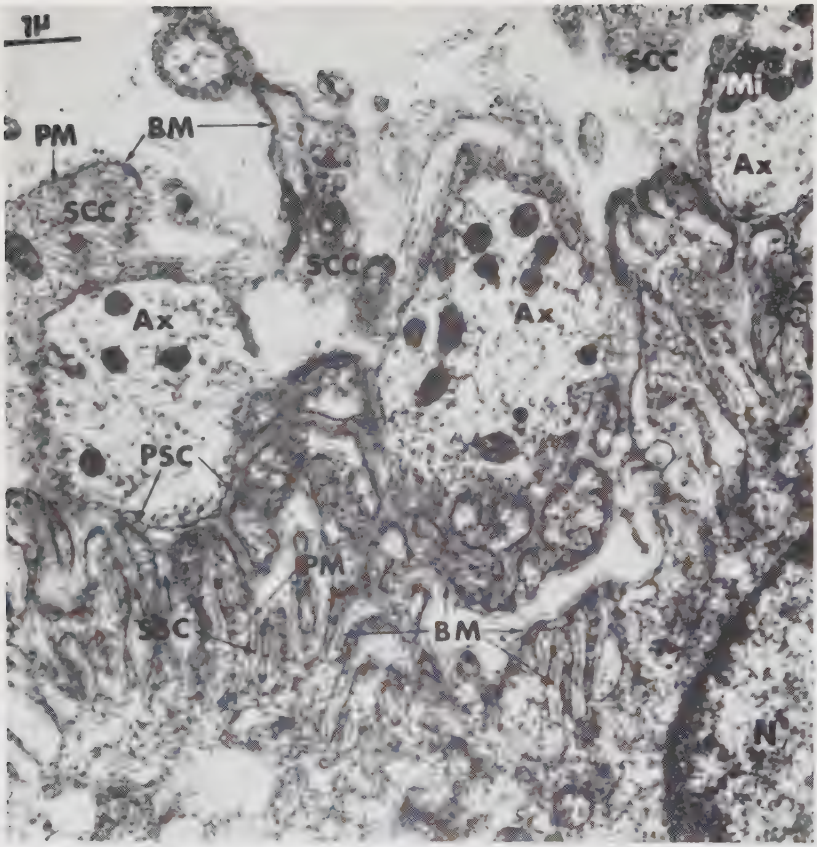

Fig. 5. — Plaque motrice normale.
[Mair et Tome, 1972]

Ax = Axone
BM = Membrane basale
Mi = Mitochondrie
N = Noyau
PM = Membrane plasmique
PSC = Fente synaptique primaire
SCC = Cytoplasme de la cellule de Schwann
SSC = Fente synaptique secondaire

Vu : Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire Rapporteur,

G. VAN HAVERBEKE

Vu : Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire,

Professeur R. LAUTIE.

Vu : Le Président de la Thèse,

GUILHEM

Vu et Permis d'imprimer :

Toulouse, le 18 Septembre 1974

Le Président de l'Université Paul-Sabatier,

Professeur L. LARENG.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Azuma (K.). — Election microscopic studies on the neuromuscular junction of mammalian extraocular muscle fiber (Japanese). *J. Wakayama med. soc.*, 1969, 20/1, 63-78.

[2] Barnard (E.A.), Wieckowski (J.) et Chiu (T.H.). — Cholinergic receptor molecules and ChE molecules at mouse skeletal muscle junctions. *Nature* (Lond.), 234/5326, 207-209.

[3] Betz (W.) et Sakmann (B.). — Disjunction of frog neuromuscular synapses by treatment with proteolytic enzymes. *Nature New Biol.*, 1971, 232/29, 94-95.

[4] Bloom (W.) et Fawcett (D.W.). — *Textbook of histology*. Saunders Ed., Philadelphia, London, Toronto, 9e ed., 1968, 263-285.

[5] Bornstein (M.B.), Iwanami (H.), Lehrer (G.M.) et Breitbart (L.). — Observations on the appearance of neuromuscular relationships in cultured mouse tissus. *Z. Zellforsch.*, 1968, 92/2, 197-206.

[6] Ceccarelli (B.), Hurbut (W.P.) et Mauro (P.). — Depletion of vesicles from frog neuromuscular junctions by prolonged tetanic stimulation. *J. Cell. Biol.*, 1972, 54/11, 30-38.

[7] Ceccarelli (B.), Hurbut (W.P.) et Mauro (P.). — Turn over of transmitter and synaptic vesicles at the frog neuromuscular junction. *J. Cell. Biol.*, 1973, 57/2, 499-524.

[8] Clark (A.W.), Mauro (A.), Longenecker (H.E.) (Jr.) et Hurbut (W.P.). — Effects of black widow spider venom on the frog neuromuscular junction. I. Effects on the fine structure of the frog neuromuscular junction. *Nature* (London), 1970, 225/5234, 703-705.

[9] Csillik (B.) et Knyihar (E.). — On the effect of motor nerve degeneration on the fine structural localization of esterases in the mammalian motor end-plate. *J. Cell. Sci.*, 1968, 3/4, 529-538.

[10] Del Castillo (J.) et Katz (B.). — Micro-physiologie comparée des éléments excitables. C.N.R.S., Paris, 1957, 241-243.

[11] England (J.M.). — The localization of end-plates in unstained muscle. *J. Anat.* (Lond.), 1970, 106/2, 311-321.

[12] Evans (R.H.), Haynes (J.), Morris (C.J.) et Woolf (A.L.). — In vitro staining of intramuscular nerve endings. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1970, 33/6, 783-785.

[13] Friedenberg (R.M.) et Seligman (A.M.). — Acetylcholin esterases at the myoneural junction : cytochemical ultrastructure and some biochemical considerations. *J. Histochem. Cytochem.*, 1972, 20/10, 771-792.

[14] Granbacher (N.). — Über die Grössenbeziehungen der Muskelfasern zu ihren motorischen Endplatten und Nerven bei Hypertrophie und Atrophie. *Anat. Entwickl. Gesch.*, 1971, 135/1, 76-87.

[15] Gruber (H.). — Über Struktur und Innervation der quergestreiften Muskulatur der Œsophagus der Ratte. *Z. Zellforsch.*, 1968, 91/2, 236-247.

[16 Heaton (J.), Buckley (G.A.) et Evans (K.H.). — The cholinesterase activity of myoneural junctions. *Experimentia* (Basel), 1972, 28/5, 503-504.

[17] Heuser (J.E.) et Reese (T.S.). — Evidence for recycling of synapic vesicle membranes during transmitter release at the frog neuromuscular junction. *J. Cell. Biol.*, 1973, 57/2, 315-344.

[18] Hu (J.H.). — Nature of post-junctionnal receptors. *Amer. J. Physiol.*, 1972, 223/4, 882-887.

[19] Hubbard (J.I.) et Laskowski (M.B.). — Spontaneous transmitter release and ACh sensitivity during glutaraldehyde fixation of rat diaphragm. *Life Sci.*, 1972, 11/6, 781-785.

[20] Jones (S.F.) et Kwanbunbumpen (S.). — The effects of nerve stimulation and hemicholinium on synaptic vesicles at the mammalian neuromuscular junction. *J. Physiol.* (Lond.), 1970, 207/1, 31-50.

[21] Juntunen (J.) et Teravaïnen (H.). — Morphogenesis of myoneural junctions induced postnatally in the tibialis anterior muscle of the rat. *Acta Physiol. Scand.*, 1970, 79/4, 462-468.

[22] Juntunen (J.) et Teravaïnen (H.). — Development of myoneural junctions in human embryos. *Histochemie*, 1972, 32/2, 107-112.

[23] Katz (N.L.). — The effects on frog neuromuscular transmission of agents which act upon microtubules and microfilaments. *Eur. J. Pharmacol.* (Amst.), 1972, 19, 1, 88-93.

[24] Koening (J.) et Pecot-Dechavassine (M.). — Relations entre l'apparition des potentiels miniatures spontanés et l'ultrastructure des plaques motrices en voie de réinnervation et de néoformation chez le rat. *Brain Res.* (Amst.), 1971, 27/1, 43-57.

[25] Korneliussen (H.). — Morphological effects of fixative variations on synaptics vesicles in motor end-plates. *J. Neurocytol.*, 1972, 1/3, 279-296.

[26] Korneliussen (H.) et Waerhaug (O.). — 3 morphological types of motor nerve terminals in the rat diaphragm and their possible inervation of different muscle fiber types. *Anat. Entwickl. Gesch.*, 1973, 140/1, 73-84.

[27] Kruckenberg (P.) et Sandweg (R.). — An analog model for acetylcholin release by motor nerve endings. *J. Theor. Biol.*, 1968, 19/3, 327-332.

[28] Kuno (M.), Turkanis (S.A.) et Weakly (J.N.). — Correlation between nerve terminal size and trans-

mitter release at the neuromuscular junction of the frog. *J. Physiol.* (Lond.), 1971, 213/3, 545-546.

[29] Lentz (T.L.). — Development of neuromuscular junction. I. Cytological and cytochemical studies on the neuromuscular junction of differentiating muscle in regenerating limb of the newt Triturus. *J. Cell. Biol.*, 1969, 42/2, 431-443.

[30] Lentz (T.L.). — Degeneration of motor end-plates after denervation. *J. Cell. Biol.*, 1972, 55/1, 93-103.

[31] Levinson (S.R.) et Keynes (R.D.). — Isolation of ACh receptors by chloroform methanol extraction : Artifacts arising in use of sephadex LH 20 columns. *Biochim. Biophys. Acta* (Amst.), 1972, 288/1, 241-247.

[32] Levrat (B.). — Contribution à l'étude des cholinestérases et de leur conservation dans la synapse myo-neurale du tissu musculaire strié squelettique. *Thèse Doct. Vét.*, Lyon, 1968.

[33] Lievremont (M.) et Pascaud (M.). — Récepteur cholinergique à la jonction neuromusculaire, intervention d'une lipoprotéine. *Bull. Soc. Chim. Biol.* (Paris), 1970, 52/1, 23-33.

[34] Liu (H.C.) et Maneely (R.B.). — The development of motor end-plates in the embryonic and regenerative tail of Hemidactylus bowringi (Gray). *Acta Anat.* (Basel), 1968, 71/2, 249-267.

[35] Lüllmann-Rauch (R.). — The regeneration of neuromuscular junctions during spontaneous re-inervation of the rat diaphragm. *Z. Zellforsch.*, 1971, 121/4, 593-603.

[36] Mac Mahan (U.J.), Spitzer (N.C.) et Peper (K.). — Visual identification of nerve terminals in living isolated skeletal muscle. *Proc. Roy. Soc. Ser. B.*, 1972, 181/1065, 421-430.

37] Mair (W.G.P.) et Tome (F.M.S.). — *Atlas of ultrastructure of diseased human muscle.* Churchill Livingstone Ed., Edinburg & London, 1972.

[38] Malitte (A.). — La glycolyse dans la fibre musculaire striée squelettique. *Thèse Doct. Vét.*, Toulouse, 1972.

[39] Malméjac (J.). — *Eléments de physiologie.* Flammarion Ed., 4e éd., Paris, 1970.

[40] Mayr (R.) et Zenker (W.). — Narrowings of the sinaptic cleft in myoneural junctions. *Experimentia* (Basel), 1969, 25/12, 1319-1321.

[41] Miledi (R.) et Slater (C.R.). — On the degeneration of rat neuromuscular junction after nerve section. *J. Physiol.* (Lond.), 1970, 207/2, 507-528.

[42] Namba (T.) et Grob (D.). — Cholinesterase of motor end-plate membrane. *J. Neurochem.*, 1968, 15/12, 1445-1454.

[43] Namba (T.) et Grob (D.). — Cholinesterase activity of motor end-plate in human skeletal muscle. *J. Clin. Invest.*, 1970, 49/5, 936-942.

[44] Namba (T.), Nakamura (T.) et Grob (D.). — Motor nerve endings in human extra ocular muscle. *Neurology* (Minneap.), 1968, 18, 4, 403-407.

[45] Nickel (E.) et Waser (P.G.). — An electron microscopic study of denervated motor end-plates after zinc iodide-osmium impregnation. *Brain Res.* (Amst.), 1969, 13/1, 168-176.

[46] Nyberg-Hansen (R.), Rinvik (E.), Aarseth (P.) et Barstad (J.A.B.). — Electron microscopic localization of cholinesterase at the neuromuscular junction by a quaternary carbon analogue of acetylcholine as substrate. *Histochemie*, 1969, 20/1, 40-45.

[47] Ochs (S.). — Fast axoplasmic transport of materials in Mammalians nerve fibers. *Science*, 1972, 176/4032, 252-260.

[48] Ogata (T.) et Murata (F.). — Fine structure of motor end-plate in red, white and intermediate fibers of mammalian fast muscles. *J. Exp. Med.*, 1969, 98/2, 107-115.

[49] Padykula (H.A.) et Gauthier (G.F.). — Morphological and cytochemical characteristics of fibre types in normal mammalian skeletal muscle. *Excepta Med.* Found ICS 147, 117-131.

[50] Padykula (H.A.) et Gauthier (G.F.). — The ultrastructure of neuromuscular junctions of mammalian red and white skeletal muscle fibers. *J. Cell. Biol.*, 1967, 35, 155 A-322.

[51] Padykula (H.A.) et Gauthier (G.F.). — Ultrastructural differences in the neuromuscular junctions of red, white and intermediate skeletal muscles. *J. Cell. Biol.*, 1970, 46/1, 27-11.

[52] Paragon (B.M.). — Ultrastructure de la fibre musculaire striée squelettique des Mammifères. *Thèse Doct. Vét.*, Toulouse, 1971.

[53] Peper (K.) et Mac Mahan (U.J.). — Distribution of ACh receptors in the vicinity of nerve terminal on skeletal muscle of the frog. *Proc. Roy. Soc. Ser. B.*, 1972, 181/1065, 431-440.

[54] Pérot (F.). — Contribution à l'étude du diamètre et du métabolisme énergétique de la fibre musculaire striée des Bovins. *Thèse Doct. Vét.*, Lyon, 1968.

[55] Price (H.M.). — Ultrastructure of the skeletal muscle fibre. In *Disorders of volontary muscle* by Walton (J.N.), Churchill J. & A. Ed., 2e ed., 1969, 29-56.

[56] Ras (R.), Den Hertog (A.) et Lammers (W.). — The effect of suxamethonium on the striated muscle fibre outside the plate region. *Pflug. Arch. Eur. J. Physiol.*, 1972, 333/3, 187-196.

[57] Rees (D.) et Usherwood (P.N.R.). — Fine structure of normal and degenerating motor axons and nerve muscle synapses in the locust, Schistocerca gregaria. *Comp. Biochem. Physiol.*, 1972, 43/IA, 103-118.

[58] Saito (A.) et Zacks (S.I.). — Ultrastructure of Schwann and perineural sheaths at the mouse neuromuscular junction. *Anat. Rec.*, 1969, 164/4, 379-390.

[59] Saito (A.) et Zacks (S.I.). — Fine structure observations of denervation and re-inervation of neuromuscular junctions in mouse foot muscle. *Chiba J. Bone St Surg.* (Boston), 1969, 51, A/6, 1163-1178.

[60] Sakurai (M.) et Campbell (J.B.). — Reinnervation of the denervated muscle by direct nerve implantation in cats. *Tohoku J. Exp. Med.*, 1971, 105/3, 233-246.

[61] Savary (P.). — Quelques aspects de la régénération du muscle squelettique. *Thèse Doct. Vét.*, Toulouse, 1973.

[62] Shimada (Y.), Fischman (D.A.) et Moscona (A.A.). — The development of nerve muscle junctions in monolayer cultures of embryonic spinal cord and squeletal muscle cells. *J. Cell. Biol.*, 1969, 43/21, 382-387.

[63] Sissons (H.A.). — Anatomy of motor-unit. In *Disorders of volontary muscle* by Walton (J.N.), Churchill J. & A., Ed., 2e ed., 1969, 1-16.

[64] Sobrino (J.A.) et Castillo (J.D.). — Activation of cholinergic receptors. *Int. J. Neurosci.*, 1972, 3/6, 251-258.

[65] Spriggs (T.L.B.), Lever (J.D.) et Graham (J.D.P.). — Membrane connections at adrenergic terminals. *J. Microsc.*, 1967, 6, 425-430.

[66] Teravaïnen (H.). — Effect of nerve compression on the morphogenesis of the cholinesterase containing structures of the rat myoneural junction. *Histochemie*, 1968, 13/3, 223-228.

[67] Teravaïnen (H.). — Electron microscopic and histochemical observations on different types of nerve endings in the extra ocular muscles of the rat. *Z. Zellforsch.*, 1968, 90/3, 372-388.

[68] Teravaïnen (H.). — Localization of acetylcholinesterase in the rat myoneural junction. *Histochemie*, 1969, 17/2, 162-169.

[69] Teravaïnen (H.). — Axonal protusions in the small multiple endings in the extraocular muscle of the rat. *Z. Zellforsch.*, 1969, 96/2, 206-211.

[70] Teravaïnen (H.) et Juntunen (J.). — Effect of sciatic compression on the myoneural morphogenesis of tibialis anterior of the rat. *Histochemie*, 1968, 15/3, 261-269.

[71] Truog (P.) et Waser (P.G.). — Einflüsse der Denervation von Muskelendplatten auf die Lokalisation der AChE und die Bindung von Decamethonium. *Naunyn Schmied. Arch. Pharm.*, 1970, 265/2, 101-112.

[72] Tuffery (A.R.). — Growth and degeneration of motor end-plates in normal cat ring limb muscles. *J. Anat.* (Lond.), 1971, 110/2, 221-247.

[73] Whittaker (V.P.). — Investigations on the storage sites of biogenic amines in the central nervous systeme. *Progr. Brain Res.*, 1964, 8, 90.

[74] Zacks (S.I.). — *The motor end-plate*. Saunders W.B. & C° Ed., Philadelphia, 1964.

[75] Zaimis (E.). — General physiology and pharmacology of neuromuscular transmission. In *Disorders of volontary muscle*, by Walton (J.N.), Churchill J. & A. Ed., 2e ed., 1969, 57-87.